



Luis Filipe Carvalho Costa

Licenciado em Engenharia Química e Bioquímica

Análise de Risco da incidência de partículas visíveis em preparações injetáveis

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Carla Lamas, Laboratórios Vitória

Co-orientador: Mário Eusébio, Professor Auxiliar do DQ da FCT-UNL

Júri:

Presidente: Rui Mauel Freitas Oliveira, Prof. Associado com agregação, Departamento de
Química, FCT NOVA

Arguente: Sónia Alexandra Correia Carabineiro, Prof. Auxiliar, Departamento de Química, FCT
NOVA

Vogais: Sónia Alexandra Correia Carabineiro, Prof. Auxiliar, Departamento de Química, FCT
NOVA

Carla Palmira Loureiro Rodrigues Lamas, Quality Manager, Laboratórios Vitória

© Copyright

Luis Filipe Carvalho Costa

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Gostaria de iniciar a apresentação deste trabalho, agradecendo a todas as pessoas que, pelo seu contributo, me ajudaram a concretizá-lo.

Aos Laboratórios Vitória por me terem concedido a oportunidade de realizar este estágio.

À Carla Lamas, orientadora da dissertação apresentada, pelo acompanhamento do meu trabalho e disponibilidade demonstrada para a discussão e esclarecimento das questões que foram surgindo ao longo deste estudo, permitindo-me assim complementar e desenvolver novas capacidades.

Ao Professor Mário Eusébio, pela oportunidade de realizar este trabalho, pelas sugestões e pela informação facultada.

Agradeço também a todos os colaboradores da empresa, que me proporcionaram uma boa experiência, uma estadia agradável e ainda pelos ensinamentos transmitidos.

Aos meus amigos de curso e percurso académico, pela amizade, disponibilidade e companhia, em todos os momentos.

Por fim quero agradecer à minha família e em especial aos meus pais e irmã, pelo incentivo e apoio pessoal e académico e pelos valores fundamentais que me transmitiram.

Resumo

O objetivo deste trabalho é encontrar as possíveis origens da presença de partículas em ampolas de injetáveis, para isso foi feita uma análise de risco através do método do Diagrama de Ishikawa e da FMEA (Failure Mode Effect Analysis).

Dos riscos encontrados foram estudados os que tinham maior probabilidade de ser a causa do problema, tais como, a película de alcoxissilanos, o filtro, a chama de fecho das ampolas, a máquina de verificação automática entre outros.

Foram feitos testes simulando as condições do processo de fabrico e pode-se perceber que certos equipamentos como o autoclave têm maior influência na formação de partículas de poliamida-6 devido à temperatura elevada a que a solução é submetida. Outros equipamentos como a chama de fecho das ampolas são os maiores responsáveis pela formação de partículas carbonizadas e partículas de vidro.

Para confirmar que as partículas no Produto A são poliamida-6, fizeram-se análises μ -FTIR (Fourier Transformed Infrared), que identificaram as partículas como sendo poliamida-6 e identificaram também a presença de silicatos nas partículas. Como os silicatos são catalisadores na formação de poliamida-6 foi feita uma análise ICP-AES (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry) para ver se a solução contém estes compostos.

Foi feito um teste ao equipamento de verificação automática para perceber se a eficiência deste poderia ser a causa das ampolas com partículas passarem para o consumidor. Com o teste pode-se ver que apesar da eficiência não ser sempre 100 por cento é mais elevada do que a verificação manual.

Para os riscos mais críticos, como a película de alcoxissilanos (película que protege o vidro das ampolas), a temperatura do autoclave, a chama de fecho de ampolas e os componentes do vidro da ampola, foram propostas várias soluções para melhorar o processo. Uma das soluções seria substituir as ampolas de vidro com a película para umas sem película ou de plástico. Outra seria a substituição do método de esterilização. Estas soluções antes de serem aplicadas têm que ser estudadas e têm que se perceber se seriam de fato uma vantagem para o processo.

Palavras Chave: análise de risco, ampolas de injetáveis, poliamida-6, silicatos, equipamento de verificação automática, μ -FTIR, ICP-AES

Abstract

The objective of this work is to find the possible origins of the presence of particles in injectable ampoules. For this purpose a risk analysis was made through the method of the Ishikawa diagram and the FMEA.

The risks found were those that were more likely to be the cause of the problem, such as the alcoxysilane film, the filter, the flame closing the ampoules, the automatic check machine, among others.

Tests have been carried out simulating the conditions of the manufacturing process and it can be seen that certain equipment such as the autoclave has a greater influence on the formation of polyamide-6 particles due to the high temperature to which the solution is subjected, other equipment such as the flame closure of the ampoules are the main responsible for the formation of carbonised particles and glass particles.

To confirm that the particles in Product A are polyamide-6, μ -FTIR analyses were performed that identified the particles as such and also the presence of silicates. As silicates are catalysts in the formation of polyamide-6, an ICP-AES analysis was performed to see if the solution contains catalysts of this reaction.

A test was performed on the automated verification equipment to see if the efficiency of the equipment could be the cause of the particulate ampoules passing to the consumer. With the test one can see that although the efficiency is not always 100 percent is higher than the manual check.

For the most critical risks, such as the alcoxysilane film, the temperature of the autoclave, the ampoule closing flame and the ampoule glass components, several solutions have been proposed to improve the process. One of the solutions would be to replace the glass vials with the film for those without film or plastic ampoules. Another would be the replacement of the sterilization method. These solutions have to be studied before they can be applied, and it has to be seen whether they would actually be an advantage to the process.

Keywords: risk analysis, injectable ampoules, polyamide-6, silicates, automatic verification equipment, μ -FTIR, ICP-AES

Índice

1.	Introdução	1
1.1	Enquadramento do trabalho	1
1.2	Laboratórios Vitória	1
1.2.1	Investigação.....	2
1.2.2	Fabrico.....	3
1.3	Objetivos do Trabalho.....	3
2.	Estado da Arte	5
2.1	Partículas	5
2.1.1	Tipo de Partículas por tamanho.....	5
2.1.2	Tipos de Partículas por origem.....	7
2.2	Análise de Risco.....	8
2.2.1	Método de Realização	9
2.2.2	Tipos de Métodos	10
2.2.3	Diagrama de Ishikawa	11
2.2.4	FMEA.....	14
2.3	Processo Analítico.....	15
2.3.1	Tipos de Análise Química	16
2.3.2	Etapas da Análise Química.....	17
2.3.3	FTIR	19
2.3.4	ICP.....	22
3.	Materiais e Métodos	25
3.1	Diagrama de Ishikawa.....	25
3.2	FMEA.....	25
3.3	Teste Knapp	26
3.4	Autoclave, Fecho das Ampolas e Filtro	28
3.5	Polimerização	29
3.6	Presença de Silicatos	29
3.7	Carbonização da Solução	30
3.8	μ -FTIR.....	31
3.9	ICP-AES.....	32
4.	Apresentação e Discussão de Resultados	33
4.1	Análise de Risco.....	33
4.1.1	Produção de Injetáveis	33
4.1.2	Riscos associados ao Processo	39

4.1.3	Diagrama de Ishikawa.....	45
4.2	Experiências efetuadas	45
4.2.1	Lixiviação do Vidro	45
4.2.2	Teste Knapp.....	52
4.2.3	Autoclave, Fecho das Ampolas e Filtro	52
4.2.4	Polimerização	54
4.2.5	Presença de Silicatos	56
4.2.6	Carbonização da Solução	58
4.3	Avaliação dos Riscos	59
4.4	Mitigação/Correção dos Riscos.....	63
5.	Conclusões e Propostas de Trabalho Futuro	65
	Referências Bibliográficas	67
	Anexos.....	71
	Anexo A- Carta de Controlo Estatístico.....	71
	Anexo B- Cinética de Lixiviação	72
	Anexo C- Teste Knapp.....	74
	Anexo D- Polimerização	78
	Anexo E- Presença de Silicatos.....	90
	Anexo F- Avaliação dos Riscos	96

Índice de Figuras

Figura 2.1-Método do Obscurecimento da Luz	5
Figura 2.2-Dispositivo de Inspeção Visual	6
Figura 2.3- Etapas da Análise de Risco	9
Figura 2.4-Metodologia de realização do Diagrama de Ishikawa	13
Figura 2.5-Método de Espectroscopia de Dispersão de Infravermelhos	20
Figura 2.6-Interferómetro de Michelson	21
Figura 2.7-Metodologia do método de ICP-AES	23
Figura 3.1-Equipamento de análise micro FTIR	31
Figura 3.2-Equipamento de análise ICP-AES	32
Figura 4.1-Fase I - Preparação da Solução.....	34
Figura 4.2-Fase II – Filtração da Solução	35
Figura 4.3-Fase III - Lavagem e Despirogenização das Ampolas.....	36
Figura 4.4-Fase IV – Enchimento das Ampolas.....	37
Figura 4.5-Fase V – Esterilização da Ampola com a Solução	38
Figura 4.6-Fase VI - Verificação das Ampolas do Lote.....	39
Figura 4.7-Carta de controlo estatístico da presença de partículas	41
Figura 4.8-Ampolas Rejeitadas em comparação com os limites impostos pela empresa	41
Figura 4.9-Diagrama de Ishikawa	46
Figura 4.10-Reação de formação da Poliamida-6	47
Figura 4.11-Lixiviação do Na e Si do vidro.....	48
Figura 4.12-Quantidade de Silício e Sódio em solução em função do tempo.....	49
Figura 4.14-Estimativa das constantes de equilíbrio de cada reação a 20°C: a) k_1 ; b) k_{-1} ; c) k_2 .	50
Figura 4.15-Estimativa da formação da Poliamida-6.....	51
Figura 4.16-Partícula formada na experiência da Polimerização da solução.....	54
Figura 4.17-Análise micro FTIR da partícula	55
Figura 4.18-Resultado da experiência pra confirmar a presença de silicatos: a) Ampola sem a película de alcóxissilanos; b) Ampola com a película de alcóxissilanos; c)Partículas presentes na solução.....	56
Figura 4.19- Análise micro FTIR a uma partícula do Produto A	57
Figura 4.20-Resultados da experiência da carbonização da solução: a) e b) partículas pretas; c) Partícula de vidro âmbar	58
Figura 4.21-Riscos em função do NPR e da probabilidade cumulativa.....	59
Figura 4.22-Probabilidade de cada risco crítico.....	62

Índice de Tabelas

Tabela 2.1-Vantagens e Desvantagens dos tipos de método.....	11
Tabela 2.2-Relação entre o tipo de análise e o tamanho da amostra	17
Tabela 2.3-Etapas da análise química	19
Tabela 3.1-Índice dos parâmetros da FMEA.....	26
Tabela 4.1-Fases do processo de fabrico.....	34
Tabela 4.2-Riscos associados ao processo	42
Tabela 4.3-Riscos associados ao processo (continuação)	43
Tabela 4.4-Riscos associados ao processo (final)	44
Tabela 4.5-Quantidade de componentes necessária para catalização da reação	48
Tabela 4.6- Teste Knapp da máquina de verificação automática.....	52
Tabela 4.7-Avaliação dos riscos.....	60
Tabela 4.8-Avaliação dos riscos (final).....	61
Tabela A.1-Proporção do número de ampolas com partículas por lote	71
Tabela A.2-Limites da carta de controlo das ampolas com partículas	71
Tabela B.1-Taxa de Lixiviação dos componentes do vidro em g/m ²	72
Tabela B.2-Quantidade de componente libertado para a solução por mês devido à lixiviação ..	72
Tabela B.3-Velocidades das reações para o plot de Arrhenius	73
Tabela B.4-Concentração dos componentes da solução por dia sob efeito de lixiviação	73
Tabela C.1-Dados da verificação manual para o cálculo da eficiência.....	74
Tabela C.2- Dados da verificação manual para o cálculo da eficiência (final).....	75
Tabela C.3-Dados da verificação automática para o cálculo da eficiência	76
Tabela C.4-Dados da verificação automática para o cálculo da eficiência (final)	77
Tabela D.1- Dados do 1º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização..	78
Tabela D.2-Dados do 1º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação).....	79
Tabela D.3-Dados do 1º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação).....	80
Tabela D.4-Dados do 1º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação).....	81
Tabela D.5-Dados do 1º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação).....	82
Tabela D.6-Dados do 1º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (final).....	83
Tabela D.7-Dados do 2º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização...	84
Tabela D.8-Dados do 2º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação).....	85
Tabela D.9-Dados do 2º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação).....	86
Tabela D.10-Dados do 2º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação).....	87
Tabela D.11-Dados do 2º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação).....	88
Tabela D.12-Dados do 2º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (final).....	89
Tabela E.1-Dados do teste μ -FTIR a uma partícula preta usada na experiência da Presença de Silicatos	90

Tabela E.2-Dados do teste μ -FTIR a uma partícula preta usada na experiência da Presença de Silicatos (continuação)	91
Tabela E.3-Dados do teste μ -FTIR a uma partícula preta usada na experiência da Presença de Silicatos (continuação)	92
Tabela E.4-Dados do teste μ -FTIR a uma partícula preta usada na experiência da Presença de Silicatos (continuação)	93
Tabela E.5-Dados do teste μ -FTIR a uma partícula preta usada na experiência da Presença de Silicatos (continuação)	94
Tabela E.6-Dados do teste μ -FTIR a uma partícula preta usada na experiência da Presença de Silicatos (final)	95
Tabela F.1-NPR e Probabilidade de cada Risco analisado	96

Lista de Siglas acrónimos e abreviaturas

EP – European Pharmacopeia
HACCP – Hazard Analysis and Critical Control Point
OMS – Organização Mundial da Saúde
FMEA – Failure Mode Effects Analysis
FTA – Fault Tree Analysis
NPR – Número Prioritário de Risco
FTIR – Fourier Transformed Infrared
ATR – Attenuated Total Reflectance
ICP – Inductively Coupled Plasma
AES – Atomic Emission Spectrometry
MS – Mass Spectrometry
PDA – Parental Drug Association
LSC – Limite Superior da Carta
LC – Linha Central
LIC – Limite Inferior da Carta
CP6 - Caprolactama
MPA – Matéria Prima A
PA6 – Poliamida-6

1. Introdução

1.1 Enquadramento do trabalho

Na indústria farmacêutica são produzidos vários tipos de medicamentos para que se possa ajudar e promover a saúde. O trabalho apresentado é focado nas preparações injetáveis, também conhecidas como preparações parentéricas e nos riscos que ocorrem no seu processo de produção. Estas preparações injetáveis são medicamentos em forma líquida cujo o uso está dependente da ausência d partículas visíveis em solução.

Neste trabalho é feita uma análise de risco para se estudar a presença das partículas e a sua composição de modo a saber onde estas originam. Estas partículas, se não forem detetadas, podem causar diferentes problemas ao corpo humano pois são um organismo estranho que baixa as defesas do sistema imunológico. Algumas consequências causadas pelas partículas presentes nas ampolas são: o envenenamento do paciente devido a reações químicas que se dão pela incompatibilidade da partícula e do sistema arterial, o aneurisma pulmonar que pode surgir pelo elevado tamanho da partícula que pode entupir o sistema arterial impedindo o sangue de circular e a hipertensão causada pela sobre cargação do sistema imunológico causando efeitos secundários [1].

Para que este problema possa ser corrigido de maneira a que não aconteça regularmente é preciso também solucionar as diferentes fontes do problema e para que se possa inovar e melhorar o processo de fabrico das preparações injetáveis. As soluções não são definitivas pois a indústria farmacêutica está sempre em desenvolvimento e há sempre espaço para melhoria.

1.2 Laboratórios Vitória

Os Laboratórios Vitória são uma empresa portuguesa pertencente ao Grupo FAES FARMA. Com uma visão moderna claramente direccionada para o futuro, os Laboratórios Vitória são hoje uma referência no setor farmacêutico, com um posicionamento consolidado e competitivo no mercado nacional.

Com uma estratégia focada na inovação e na saúde, os Laboratórios Vitória centram a sua atividade na investigação, fabrico e comercialização de medicamentos, garantindo os mais elevados padrões de rigor e qualidade [2].

Os Laboratórios Vitória nasceram no ano de 1941 na sequência da elaboração de um cuidadoso plano, com o objetivo de edificar um laboratório moderno e com recursos necessários

à implementação de uma área em crescente evolução, respondendo e colmatando as carências identificadas no mercado nacional durante a Segunda-Guerra Mundial.

Passado um ano, em 1943, os Laboratórios Vitória deram então início à sua atividade assumindo uma posição de destaque através da preparação de arsenicais trivalentes e pentavalentes que rapidamente se categorizaram e se tornaram substitutos dos similares franceses e alemães. Nos anos seguintes, foram lançadas outras preparações que se revelaram de larga expansão como, a título meramente exemplificativo, a molécula Hidrosmína, lançada em 1978 com a denominação comercial de Venosmil, resultado da investigação e desenvolvimento do Grupo FAES.

O desenvolvimento da empresa tem vindo a apostar numa filosofia e postura comercial que visa os acordos de licenciamento de produtos com algumas das maiores multinacionais do sector químico-farmacêutico.

Com uma diversificada gama de produtos em áreas distintas os Laboratórios Vitória alcançaram notoriedade junto da classe profissional médica, sendo reconhecidos pelos seus valores de qualidade e confiança, ocupando um lugar de destaque no panorama farmacêutico nacional.

A filosofia dos Laboratórios Vitória assenta num pressuposto de natureza ética e deontológica exemplar aliada ao compromisso inexorável com a sociedade, fatores catalisadores da dimensão atual da empresa e do crescimento sustentado no mercado nacional em que atua.

Os Laboratórios Vitória são hoje uma referência no setor farmacêutico, com um posicionamento claramente orientado para o futuro, fruto de uma aposta constante na atualização dos procedimentos internos e no potencial dos seus recursos humanos. A procura pela inovação, qualidade e garantia de eficácia fazem dos Laboratórios Vitória uma empresa moderna com elevados e comprovados padrões de rigor e qualidade [3].

1.2.1 Investigação

A FAES FARMA, com laboratórios de investigação próprios conta com uma equipa de investigação altamente qualificada e com bastante experiência profissional desde elementos com doutoramento a especialistas de diferentes áreas científicas de entre elas a farmacologia, a galénica e a investigação clínica.

Para facilitar a investigação conduzida pela FAES FARMA esta mantém acordos com múltiplas universidades. Mantém acordos com o departamento de farmacologia da universidade

do País Basco, da universidade de Laguna e da universidade de Cantábria para a investigação sobre compostos com atividade a nível do sistema nervoso central, em particular sobre os recetores serotoninérgicos e dopaminérgicos. Tem acordos também com o Conselho Superior de Investigações Científicas (CSIC) de diferentes universidades espanholas [4].

1.2.2 Fabrico

Os Laboratórios Vitória estão dotados de instalações fabris com tecnologias de vanguarda, especializadas no fabrico de formas farmacêuticas sólidas, líquidas e semi-sólidas, tais como: comprimidos, cápsulas, supositórios e óvulos para as formas sólidas, soluções orais repartidas em 3 tipos de acondicionamento: frasco, ampola e soluções injetáveis de pequeno volume e pomadas, geles e cremes para as semi-sólidas.

Nos Laboratórios Vitória assegura-se o escrupuloso cumprimento das diretivas comunitárias e exigências atuais, no design e conceção, assim como na racionalização de layouts e fluxos de circulação. Os equipamentos usados são modernos e estão em constante atualização, têm como critério a produtividade e a segurança farmacêutica que permitem assegurar os padrões de qualidade [5].

1.3 Objetivos do Trabalho

Para prevenir as consequências causadas pela existência de partículas nas preparações injetáveis tem de se identificar as possíveis origens de todos os tipos de partículas que podem aparecer, para isso foram escolhidos três objetivos principais:

- Realização e comprovação de uma análise de risco de maneira a identificar todas as possíveis origens de partículas de modo a se tomar ações para a sua mitigação;
- Analisar e identificar, com a ajuda de processos analíticos, as partículas cuja origem é desconhecida para que se possa impedir a reaparição desse tipo de partículas.
- Relacionar cada tipo de origem das partículas com o risco para se possa prevenir ou corrigir.

2. Estado da Arte

2.1 Partículas

No setor da saúde os injetáveis são usados com muita regularidade, isto porque é esperado que estes sejam medicamentos seguros e efetivos. Esta expectativa faz com que seja necessário a produção de injetáveis com padrões de qualidade, pureza e esterilidade elevados sem a presença de corpos estranhos, tais como as partículas. Apesar dos injetáveis serem produzidos de maneira a não conterem partículas na solução é muito difícil obter um injetável sem estas, em vários casos a observação de partículas numa ampola resultou na devolução do produto acompanhado por um aviso sobre as consequências para a saúde.

2.1.1 Tipo de Partículas por tamanho

Para que a presença de partículas no produto final seja controlada tem de haver regras e normas definidas, assim como valores limites para que não haja rejeição do lote. Os métodos de inspeção e o critério para que a presença de partículas seja aceitável podem ser encontrados na *European Pharmacopeia* (EP). Para se contar o número de partículas sub-visíveis estão definidos dois métodos na EP, o método microscópio e o método do obscurecimento da luz. O segundo método, representado na Figura 2.1, não só conta o número de partículas, assim como nos dá uma estimativa do tamanho médio, isto porque se baseia em passar um laser pela solução e contar e medir as sombras das partículas [6].

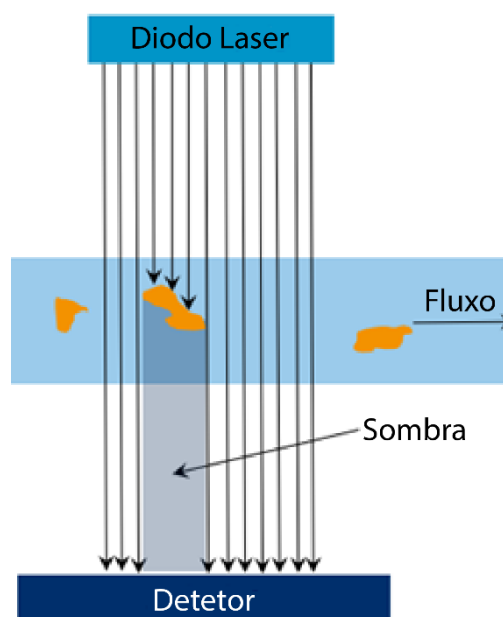


Figura 2.1-Método do Obscurecimento da Luz [7]

A EP define também os limites do número de partículas sub-visíveis presentes em soluções de injetáveis, dependendo do volume da solução. Para soluções com menos de 100 mililitros estão definidos os limites de 6000 partículas com mais de 10 micrómetros e 600 partículas com mais de 25 micrómetros. Os limites definidos para soluções com mais de 100 mililitros não têm como base o número de partículas por tamanho destas, mas sim o número de partícula por volume.

Os limites para partículas visíveis, partículas com mais de 50 micrómetros, estão também definidos na EP, onde diz que qualquer ampola dos injetáveis com presença de partículas visíveis deve ser rejeitada. O processo de inspeção das ampolas deve estar qualificado para garantir a ausência de partículas visíveis. A EP também apresenta limites de ampolas com presença de partículas por lote para que este esteja sem partículas visíveis, se este limite for excedido deve-se rejeitar o lote, pois se houver muitas partículas visíveis podem também existir muitas sub-visíveis [6].

A EP diz também que a inspeção de ampolas dos injetáveis deve ser feita individualmente, por inspetores ou aparelhos específicos, para se garantir que não está presente nenhuma contaminação e que não existem defeitos na ampola. Para isto acontecer, se a inspeção for feita por inspetores, estes têm de passar testes de visão feitos regularmente, pois esta inspeção é feita com um quadro metade branco e metade preto, como o apresentado na Figura 2.2, e com uma luz com elevada luminosidade para facilitar a detecção de partículas visíveis.

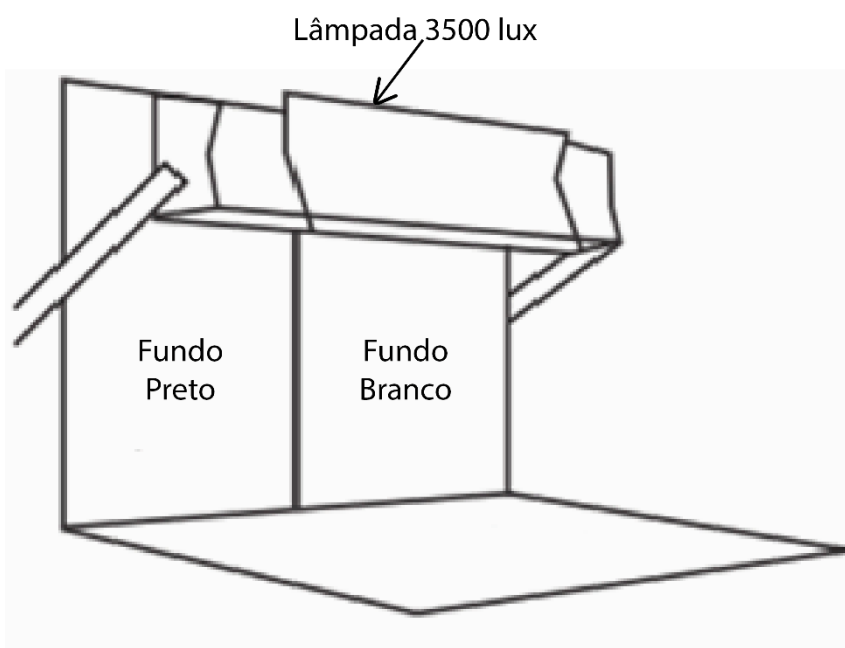


Figura 2.2-Dispositivo de Inspeção Visual [8]

2.1.2 Tipos de Partículas por origem

A EP define o material particulado nos injetáveis da seguinte maneira: “O material particulado nos injetáveis e em infusões parentais consiste em partículas estranhas móveis e não dissolvidas, sem contar com as bolhas de gás, involuntariamente presentes nas soluções.”.

A primeira coisa a fazer para se conseguir caracterizar o risco que a partícula implica é saber qual a sua composição ou a sua origem. Para facilitar este processo as partículas podem ser separadas em três grupos dependendo da sua origem: as partículas extrínsecas, as partículas intrínsecas e as partículas inertes.

As partículas extrínsecas podem ser definidas como as que não fazem parte da formulação, da ampola ou do processo de produção da solução, elas são apenas partículas estranhas e inesperadas. Alguns exemplos de partículas extrínsecas são as fibras, pedaços de têxteis, pêlos, borracha, metais e plásticos. Destes três últimos só são consideradas partículas extrínsecas se estes materiais não estiverem em contato com a solução em nenhuma parte do processo e, como tal, não fizer parte de nenhuma das origens de partículas intrínsecas. Este tipo de partículas apresenta um grande risco para a garantia de esterilização sobretudo para os produtos assépticos devido à sua bio-carga (*Bioburden*) ser desconhecida e não se conseguir controlar.

O segundo tipo de partículas são as que têm origem em fontes relacionadas com a formulação, a ampola ou o processo de produção da solução e são definidas com partículas intrínsecas. Alguns exemplos destas partículas são o vidro, o aço inoxidável, borracha de rolhas e material do contentor. Ao contrário das partículas extrínsecas, aqui só podem ser consideradas partículas intrínsecas se estiverem em contato com o produto final.

Por último temos as partículas inertes que são as que aparecem na solução devido a mudanças no produto com o tempo ou através de reações químicas ou físicas entre o produto e outros componentes. Estas reações podem formar material particulado, mas estas partículas não podem ser consideradas inertes se não se tiver ideia que elas se iriam formar, ou seja, só são consideradas partículas inertes quando se souber que têm origem essencialmente na formulação do produto e apresentam características do mesmo. Este tipo de partículas tem como exemplo os agregados proteicos, cristalização de manitol e material aditivo em produtos em suspensão. Apesar destas partículas poderem ser antecipadas não deixam de ser um defeito na solução final e devem ser definidos como tal [6].

2.2 Análise de Risco

Para se realizar uma análise de risco temos de entender primeiro no que consiste. A principal definição de risco diz que este pode ser dividido em duas partes, uma causa e um efeito. A causa está relacionada com a frequência, ou probabilidade, com que esse risco pode ocorrer e o efeito é a consequência desse risco, o impacto que ele tem no processo ou no produto. No dicionário o risco está definido como “possibilidade de perigo incerto, mas previsível, que ameaça de dano a pessoa ou a coisa”. Por isso pode-se concluir que para se analisar os riscos de um processo tem que se analisar as causas e efeitos de cada risco.

Qualquer processo tem um determinado grau de risco, que está relacionado com a quantidade de riscos no processo que podem causar a falha do mesmo, impedindo a obtenção do produto final o que faz com que a entidade detentora do processo perca a sua fonte de lucro.

Na área farmacêutica uma boa análise de risco tem de estar em concordância com as boas práticas de fabrico, com as atividades e inspeções da entidade reguladora da saúde e com as cadeias de controlo no processo de fabrico do produto. Isto é feito de maneira a que os riscos possam ser mais facilmente controlados.

No início a Organização Mundial da Saúde (OMS) aconselhava o uso do método HACCP (*hazard analysis and critical control point*) como diretriz para a análise de risco nas diferentes áreas envolvidas, tais como, o desenvolvimento, a investigação, a produção, entre outros. Mais recentemente a OMS fez conhecer que o HACCP não abrange toda a indústria farmacêutica e por isso foram definidos novos princípios de maneira a proteger os pacientes nas áreas da qualidade, segurança e eficácia.

Os princípios mais importantes definidos pela OMS são: a avaliação dos riscos deve ser baseada em conhecimento científico e relacionada com a segurança dos pacientes e o documento da análise de risco deve ter um nível de trabalho maior quanto maior for o número e a severidade dos riscos. Para complementar estes dois princípios foram criados mais dois, que são: quando é aplicada a análise de risco a um processo, esta deve ser dinâmica, iterativa e rápida a responder e toda a análise de risco deve ser melhorada quando possível [9].

2.2.1 Método de Realização

A construção de uma análise de risco envolve várias etapas, apresentadas na Figura 2.3, com o objetivo de conseguir uma análise completa e detalhada sobre os riscos que podem influenciar um determinado processo ou sistema. Este método está dividido em três etapas, a identificação dos riscos, o método de controle dos riscos e a revisão dos mesmos.

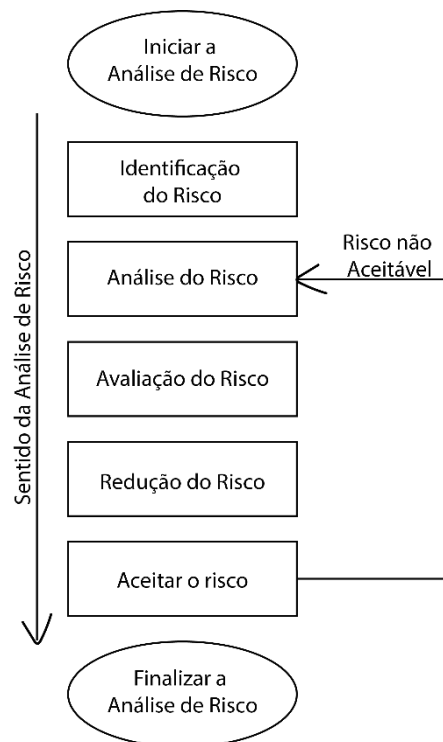


Figura 2.3- Etapas da Análise de Risco [10]

Na primeira etapa faz-se a análise e avaliação dos perigos e dos riscos que ocorrem no processo de fabrico e são então definidos os melhores métodos para analisar e avaliar esses riscos e que informação é precisa para que haja um estudo mais aprofundado de cada risco. A identificação dos riscos é baseada em dados históricos ou em hipóteses teóricas e surgem em resposta aquilo que pode correr mal num processo, a sua análise é o estudo da detetabilidade do risco e que influência isso tem no processo e a avaliação do risco tem como base a severidade do risco.

O método de controlo dos riscos está dividido em três partes, o controlo, a redução e a aceitação. O controlo serve para definir meios de controlo de modo a tornar o risco aceitável, a severidade do risco dita o nível de controlo do risco. A redução está ligada às diferentes maneiras de mitigar um risco identificado e a aceitação só é feita quando um risco já tem definido todos os métodos de controlo [10].

2.2.2 Tipos de Métodos

A análise de risco pode ser dividida em três grupos dependendo da avaliação que pode ser feita e dos dados disponibilizados. Estes métodos podem ser qualitativos, quantitativos ou semiquantitativos.

Os métodos qualitativos têm uma base estatística associada aos riscos identificados. Este tipo de método é adequado para a realização de análise simples e ser completados com os outros tipos de métodos se se quiser obter uma análise mais complexa. Este método descreve e esquematiza os fatores de risco e as suas medidas preventivas, de controlo e corretivas, mas não quantifica o grau de risco. Devido a não haver quantificação do nível dos riscos é necessário complementar com um método quantitativo.

Os métodos quantitativos têm o objetivo de quantificar o grau de risco associado ao processo, isto com a ajuda de técnicas realizadas através de cálculos que assimilam dados sobre as diferentes variáveis consideradas, mas estas técnicas podem ser dispendiosas e complexas. As técnicas usadas neste método quantificam o risco através da sua probabilidade de ocorrência e da sua respetiva valoração, podem também ser determinados os danos esperados.

Por último os métodos semiquantitativos são usados com a criação de índices para as situações de risco identificadas e elaborados planos de atuação para hierarquizar os riscos. Estes métodos devem ser usados quando não é suficiente o uso dos métodos qualitativos para uma análise de risco e quando os quantitativos não são adequados. Este método estima a ocorrência, a severidade e a probabilidade de deteção dos riscos de maneira a fazer a sua hierarquização. A Tabela 2.1 mostra um quadro com as vantagens e desvantagens de cada método [11].

Tabela 2.1-Vantagens e Desvantagens dos tipos de método

Vantagens		Desvantagens
Qualitativo	Simples, não requerem quantificações; permitem o envolvimento de diferentes elementos da organização	São subjetivos; dependem da experiência dos avaliadores; não permitem efetuar análise custo-benefício
Quantitativo	Proporcionam resultados objetivos/mensuráveis; permitem a análise de medidas de controlo de risco; são objetivos e facilitam a sensibilização do empregador	Os cálculos são complexos, dispendiosos e morosos; necessitam de metodologias estruturadas e bases de dados fiáveis
Semi quantitativo	Relativamente simples; identificam as prioridades de intervenção através da identificação dos riscos; também facilitam a sensibilização do empregador	Dependem dos descritores inseridos e da experiência dos avaliadores

Na indústria farmacêutica algumas das ferramentas usadas na realização de uma análise de risco são: diagramas de causa-efeito (diagrama de Ishikawa), Failure Mode Effects Analysis (FMEA), Fault Tree Analysis (FTA), Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) [10].

2.2.3 Diagrama de Ishikawa

O diagrama de Ishikawa, ou de espinha de peixe, é uma análise de risco qualitativa, mais propriamente uma análise de causa-efeito, que combina o *brainstorming* com o mapeamento do problema o que possibilita a deteção e avaliação do maior número de riscos possível. Esta técnica foi inventada pelo Professor Kaoru Ishikawa com o objetivo de ser uma ferramenta no controlo de qualidade de produtos e de processos, no setor de construção naval, que deteta não só as principais causas dos riscos como as suas sub-causas. Tem também o nome de diagrama de espinha de peixe porque a sua representação é exatamente como a de uma espinha de peixe, onde a cabeça é o efeito final no produto ou processo e as espinhas são as causas e sub-causas.

A realização de um diagrama de Ishikawa tem como vantagens a otimização do processo, um aumento na produtividade reduzindo os custos associados ao mesmo e a análise de erros ou defeitos que possam ocorrer durante o processo criando planos de mitigação ou correção. Para se criar um diagrama de Ishikawa tem de se ter em atenção as boas práticas de fabrico, as condições

da matéria prima alimentada ao processo e os equipamentos que estão a ser utilizados e as suas condições.

Existem vários tipos de diagramas de Ishikawa dependendo da área onde vai ser realizada a análise de risco. Se a análise de risco for feita na área da produção, ou manufatura, é usada a regra dos 5 (ou 8) M's, na área do marketing usa-se a regra dos 8 P's e na área da indústria de serviços a regra usada é a dos 5 S's.

A regra dos 8 P's, pois em inglês todas as categorias começam com essa letra, é usada nas análises de risco feitas na área do marketing tem como principais áreas de avaliação de riscos as seguintes categorias: o produto, o preço, a propaganda, o local, o público, o processo, o pacote e as evidências físicas.

As principais categorias usadas pela área da indústria de serviços quando se faz uma análise de risco tem como base os 5 S's: os fornecedores, o meio envolvente, os sistemas, a formação/experiência dos empregados e a documentação necessária.

Por último, as análises de risco realizadas na produção têm como regra principal os 5 (ou 8) M's: a matéria prima, as máquinas, o método, a mão de obra, as medidas, o meio ambiente, a manutenção e o gerenciamento e dinheiro [12, 13].

A realização de uma análise de risco através do método do diagrama de Ishikawa é feita através dos passos apresentados na Figura 2.4, primeiramente é preciso definir o principal problema, ou o principal efeito causado pelo conjunto de riscos e causas, isto porque é a partir desse problema que vai surgir o resto do diagrama. Esse problema é colocado numa caixa e desenha-se uma linha reta como se fosse a espinha dorsal.

O segundo passo consiste em formalizar o problema, ou seja, definir quais as categorias a usar na realização da análise. Essas categorias dependem da área em que se está a fazer a análise e também dependem das categorias que faz sentido usar. Depois de se definir quais as categorias que serão usadas desenha-se o mesmo número de retas a sair da linha principal com cada uma ligada a uma categoria.

De seguida temos o terceiro passo que consiste em analisar a informação obtida, podendo ser feito por uma equipa ou só uma pessoa, e dividir essa informação pelas categorias escolhidas. Essa informação deve também ser dividida em causas principais e sub-causas que possam levar a essas causas principais. Cada uma dessas causas e sub-causa é mais uma espinha no diagrama e deve-se desenhar essa espinha a sair da categoria respetiva ou, se for uma sub-causa, da causa respetiva.

O passo seguinte consiste na análise do diagrama e na investigação das causas apresentadas de maneira a determinar quais as causas responsáveis pelo efeito que está a ser estudado com a análise de risco. Por fim este diagrama tem de ser aceite pelos cargos mais altos na hierarquia, se não for aceite tem de se rever todos os passos e fazer os melhoramentos nos passos indicados.

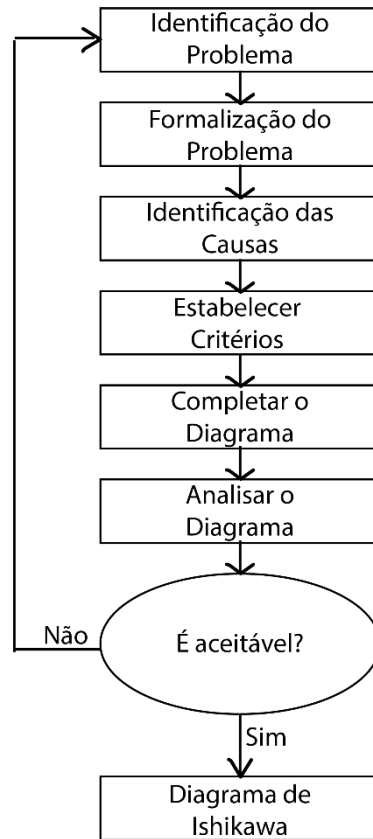


Figura 2.4-Metodologia de realização do Diagrama de Ishikawa [14]

2.2.4 FMEA

A FMEA é uma ferramenta de análise de risco que pode ser quantitativa ou semiquantitativa e é usada para aumentar a confiabilidade no produto e no processo. A sua função é sistematizar o processo para se poder encontrar mais facilmente falhas e riscos nele presentes e assim poder preveni-los e corrigi-los antecipadamente. Assim é obtida uma lista de riscos que pode ser ordenada de maneira a identificar qual ou quais os principais riscos que podem ocorrer, isto garante uma maior atenção a esses possíveis riscos e maior rapidez a corrigi-los.

Para se realizar uma FMEA tem de se definir primeiro qual o tipo que se quer usar. Este depende da área onde vai ser utilizado. Se quisermos avaliar as falhas que poderão ocorrer nas especificações do produto é denominada de FMEA de design. Para avaliar as falhas que podem ocorrer entre os sistemas e as suas funções usa-se a FMEA de sistemas. Na FMEA de serviços são identificadas as falhas relacionadas à fase antes do produto chegar ao consumidor. O último tipo, e o que vai ser usado neste trabalho, é a FMEA de processos que avalia os riscos a ocorrer quando um processo produz um produto não conforme. A diferença entre os tipos de FMEA existentes são os índices usados na avaliação dos riscos.

A FMEA de processos tem como principais objetivos a identificação de riscos relacionados ao produto, a identificação de risco no processo de fabrico do produto e ordenar os riscos identificados de maneira a que se estabeleça uma prioridade na correção dos riscos. Este tipo de FMEA deve ter em conta tudo o que influencia o processo, desde os equipamentos até aos funcionários e as características dos produtos para que este possa estar dentro dos padrões de referência [15].

Para se perceber mais facilmente uma FMEA, a sua realização consiste em listar os riscos e analisá-los conforme a sua severidade, detetabilidade e frequência, isto permite uma maior facilidade na avaliação dos riscos, na escolha de quais são os mais importantes para se prevenir e como corrigir os que forem mais frequentes. Para ordenar os riscos consoante uma relação destes três aspetos podem ser usados três métodos. O primeiro é o modo do índice crítico onde se multiplica a probabilidade de o risco ocorrer, a sua frequência e o tempo que a máquina está em funcionamento, este método é usado quando se está a fazer uma FMEA a um equipamento só. O segundo método é o do nível de risco que consiste em relacionar a probabilidade do risco ocorrer com a consequência, este método é usado quando um risco tem diferentes consequências e pode ser quantitativo, qualitativo e semiquantitativo. O último método é denominado por número prioritário de risco (NPR) e obtêm-se este número através da multiplicação dos três aspetos,

severidade, detetabilidade e ocorrência. Este método é semiquantitativo e usa-se para garantir que o produto está conforme.

Uma FMEA completa deve consistir numa tabela com todos os riscos apresentados, cada risco deve estar associado a uma causa, um efeito e, depois de investigado e estudado, o risco deve também apresentar uma maneira de prevenir ou corrigir. Essa tabela de riscos deve também apresentar os valores da severidade, detetabilidade e ocorrência de cada risco assim como um índice para os valores de cada um desses aspetos. Por fim tem de se apresentar o NPR de cada risco de maneira a se perceber qual o risco que pode influenciar mais o processo ou o produto para que se possa arranjar maneira de o prevenir ou corrigir [16, 17].

2.3 Processo Analítico

Os processos analíticos fazem parte da química analítica. A química analítica engloba não só estes processos, mas também técnicas manuais e as mais modernas. Os processos mais complexos que foram inventados com as atualizações tecnológicas são a cromatografia e a espectroscopia, mas nem sempre é preciso usar esse tipo de processos, por isso hoje em dia ainda se usam algumas técnicas analíticas mais antigas devido à sua rapidez e simplicidade comparando com alguns dos processos mais modernos.

O objetivo da química analítica é estudar a ciência dos métodos de análise química que determina a composição qualitativa e quantitativa das substâncias. Isto faz com que a química analítica desenvolva métodos que são úteis em todos os campos da ciência e na medicina. O primeiro teste analítico foi feito há dois mil anos atrás e foi utilizado para identificar o sulfeto de ferro (II) em acetato de cobre (II), para se identificar essa situação, a amostra tinha de apresentar cor preta [18].

O papel da química analítica é cada vez maior devido à procura de melhores condições para que o mundo seja mais saudável e de maneira a facilitar a vida humana. A maior parte das indústrias dos dias de hoje dependem das análises qualitativas e quantitativas para garantir que as suas matérias primas estão dentro das especificações e que o produto final esteja dentro dos critérios desejados para que possa ser comercializado. As matérias primas são analisadas para que se possa identificar e quantificar as impurezas e todas as substâncias excedentes que possam influenciar o processo ou o produto, além disso é preciso também saber a composição certa da matéria prima e para isso podem também ser usadas as análises quantitativas.

2.3.1 Tipos de Análise Química

As análises químicas podem ser divididas em duas grandes categorias, as qualitativas e as quantitativas. A análise quantitativa, conhecida também por gravimetria, baseia-se no cálculo das percentagens de composição das substâncias de uma reação através da determinação da massa dos reagentes, este método é conhecido por dosagem. Uma das vantagens deste método em relação à análise qualitativa é que este método não só identifica o material como o quantifica.

A análise química qualitativa permite identificar os componentes pertencentes à substância que está a ser analisada. As reações para a identificação dos componentes são efetuadas numa solução aquosa ou iónica. Atualmente os métodos cromatográficos e espectroscópicos têm sido os métodos mais usados em comparação com os mais tradicionais da análise qualitativa. A química analítica qualitativa é importante nas áreas da química inorgânica e nas técnicas de laboratório e desenvolveu, nestas áreas, um maior grau de confiança nos resultados obtidos. O tipo de análise qualitativa usada depende do tamanho da amostra que vai ser estudada [19].

A Tabela 2.2 mostra o tipo de análise utilizada consoante o tamanho da amostra, no caso das partículas, como estas estão na área dos micrómetros é usada a microanálise.

Tabela 2.2-Relação entre o tipo de análise e o tamanho da amostra [19]

Tipo de Análise	Definição
Macroanálise	Amostras relativamente grandes são utilizadas com massas de soluto maiores que 100 mg e volumes maiores que 5 mL
Semimicroanálise	Corresponde a amostras relativamente pequenas, situando-se entre a macro e a microanálise. As amostras situam-se no intervalo de porção de 10 mg a 100 mg e o volume das soluções entre gotas a 5 mL.
Microanálise	É o oposto da macroanálise. Utilizam-se gotas de solução contendo frações de material a ser analisado na faixa de 1 a 10 mg. Geralmente as reações são efetuadas em lâminas de vidro e observadas ao microscópio.
Ultramicroanálise	A escala de trabalho é muito pequena utilizando-se massas de amostras inferiores a 1 mg e volumes de soluções da ordem de microlitros, μL .

2.3.2 Etapas da Análise Química

Para se realizar a análise química a um, ou mais, componentes é necessário seguir um procedimento ou um conjunto de etapas para que essa análise se torne mais simples. Quando essa análise é completada é necessário também saber interpretar os resultados e convertê-los em conclusões para quem não percebe do tema possa compreender e tomar decisões consoante os resultados obtidos. Um dos limites nas análises químicas é a incerteza da estatística dos dados apresentados, isto porque as amostragens podem ter sido realizadas de maneiras diferentes, se o componente identificado faz parte do composto ou é só uma impureza. Isto tudo só pode ser esclarecido depois da interpretação dos resultados

As etapas necessárias para a realização de uma análise química, representadas na Tabela 2.3, são a escolha do método, a amostragem, a preparação da amostra, a dissolução da amostra, a

remoção de interferentes, as medidas da amostra e o controlo instrumental, a obtenção de resultados e a sua apresentação.

A primeira etapa depende se é necessária uma análise simples ou complexa do composto dependendo do objetivo da mesma e depende também do número de compostos que a amostra apresenta, sendo que quanto maior o número de compostos, mais complexa será a análise utilizada.

A segunda e terceira etapa são realizadas em conjunto pois trata-se de escolher a amostra e de a preparar. Esta escolha depende da natureza da amostra e do estado físico em que se encontra e deve conter todos os componentes que se queira estudar. A preparação da amostra engloba o isolamento dos componentes a analisar assim como a sua homogeneização para que se possa obter uma análise química fiável.

A dissolução da amostra é a etapa onde se dispersa a amostra num solvente, de preferência a água, através de técnicas laboratoriais. Isto faz com que seja mais fácil identificar amostras desconhecidas. Depois desta dissolução é necessário remover todos os componentes que ficaram em solução para que estes não afetem os resultados da análise, essa etapa é a remoção de interferentes.

A medida da amostra e o controlo instrumental servem para que se possa padronizar a amostra e calibrar todos os equipamentos que vão ser utilizados de maneira a comparar a amostra a uma solução padrão.

Por último temos a obtenção de resultados e a sua apresentação, que como o nome diz, é a etapa onde se vão obter os dados de todos os testes e técnicas pelos quais a amostra teve de passar. Depois estes são tratados para que se possa quantificar e identificar a amostra e escolher a melhor maneira de apresentar as conclusões, sendo que quanto mais simples for essa apresentação, mais fácil será para quem não percebe [18, 19].

Tabela 2.3-Etapas da análise química [18]

Etapas	Exemplo de Procedimentos
Escolha do método	ICP, FTIR, SEM/EDS
Amostragem	Micro partículas, Gotículas
Preparação de uma amostra analítica	Redução do tamanho das partículas, mistura para homogeneização, secagem, determinação do peso ou do volume de amostra.
Dissolução da amostra	Aquecimento, ignição, fusão, uso de solvente(s), diluição.
Remoção de interferentes	Filtração, extração com solventes, troca iônica, separação cromatográfica.
Medidas na amostra e controle de fatores instrumentais	Padronização, calibração, medida da resposta; absorbância, sinal de emissão, potencial corrente.
Resultado(s)	Cálculo do(s) resultado(s) analítico(s) e avaliação estatística dos dados.
Apresentação dos resultados	Impressão de resultados, impressão de gráficos, arquivamento de dados

2.3.3 FTIR

A região do infravermelho está entre os 12800 e 10 cm^{-1} e esta pode ainda ser dividida em três regiões, a região mais perto, a região intermédia e a região mais distante, comparando com o espectro do visível. Desde a descoberta destes espectros a ciência tem descoberto diferentes maneiras de usá-los para a evolução em diferentes áreas, a espectroscopia de absorção de infravermelhos é usada para determinar a estrutura de uma molécula através das suas características de absorção desta região, isto resulta porque o espectro de infravermelho é um espectro de vibração molecular.

Quando as moléculas são expostas a radiação de infravermelho, elas absorvem comprimentos de onda seletivos do espectro, o que causa alterações no momento dipolar da amostra. Com isto, a energia vibracional da amostra passa do estado fundamental para o estado excitado. A frequência do pico no espectro que se obtém depende da diferença desta passagem de um nível para o outro, o número de picos resulta do número de liberdade vibracional da molécula e a intensidade está dependente da diferença no momento dipolar e na possibilidade de transição dos níveis de energia. Todas as moléculas podem ser definidas estruturalmente através deste

método exceto as moléculas homonucleares diatômicas devido à diferença no momento dipolar ser nula.

Antes de se inventar a FTIR era usado o método de espectroscopia dispersiva de infravermelho, apresentado na Figura 2.5, que consiste na dispersão do espectro de infravermelho em intervalos mais pequenos de frequência de maneira a ser mais fácil de estudar a molécula. Esta dispersão é feita através de um monocromador.

Os espectrómetros dispersivos usam dois lasers para fazer o estudo estrutural da molécula onde um dos lasers passa pela amostra a estudar e o outro passa pela amostra padrão ou pelo “branco” para se poder comparar analiticamente os dois espectros obtidos e caracterizar a estrutura da amostra em estudo. Estes espectros são obtidos através do detetor que os converte num sinal elétrico para que seja processado por um computador e assim obter-se o espectro final [20].

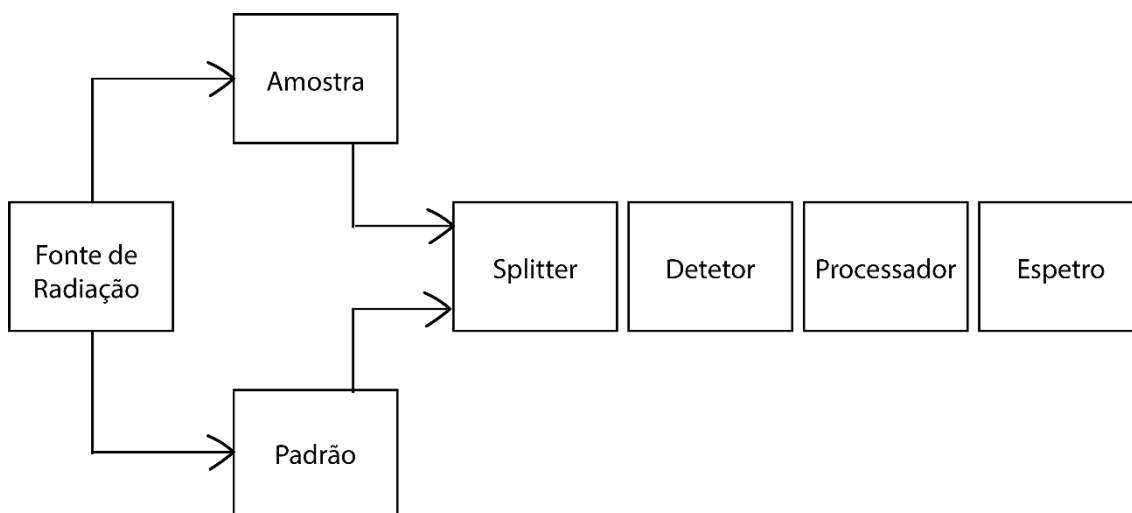


Figura 2.5-Método de Espectroscopia de Dispersão de Infravermelhos [20]

Atualmente o estudo de moléculas com o uso da espectroscopia com infravermelhos é feito através da FTIR, que ao contrário da espectroscopia dispersiva, não irradia a amostra com diferentes comprimentos de onda individuais, ela permite recolher todos os dados espectrais de uma só vez. Para isto acontecer é necessária uma fonte de luz contínua que produza luz sobre uma grande quantidade de comprimentos de onda.

A FTIR consiste numa fonte de luz, num interferómetro, num compartimento destinado à amostra, num detetor, num amplificador, num conversor A/D (análogo para digital) e num computador. A fonte de luz gera a luz de infravermelhos que passa pelo interferómetro e a amostra até chegar ao detetor, aí o sinal é aumentado e convertido num sinal digital pelo amplificador e convertido pelo conversor A/D. Por fim o sinal é enviado para um computador e, através da

transformada de Fourier é traduzido num espectro, que é relacionado ao espectro da amostra padrão e só depois é que se obtém o espectro final, que não contém a interferência da água.

A diferença entre a espectroscopia dispersiva e a FTIR é o interferômetro, que se pode ver na Figura 2.6. Este é usado para dividir a luz emitida pela fonte em dois lasers com caminhos diferentes. Antes de chegar ao detetor esses lasers são medidos e a sua diferença de intensidades está relacionada com o caminho que seguiram. Esse caminho está dependente do espelho que vão atingir. Os lasers são divididos por um *beamsplitter* onde um dos lasers chega a um espelho fixo e é refletido e o outro atinge um espelho móvel. O espelho móvel tem a finalidade de medir a intensidade do caminho a diferentes distâncias do *beamsplitter* e isso dá-nos o gráfico de intensidade em função do caminho ótico.

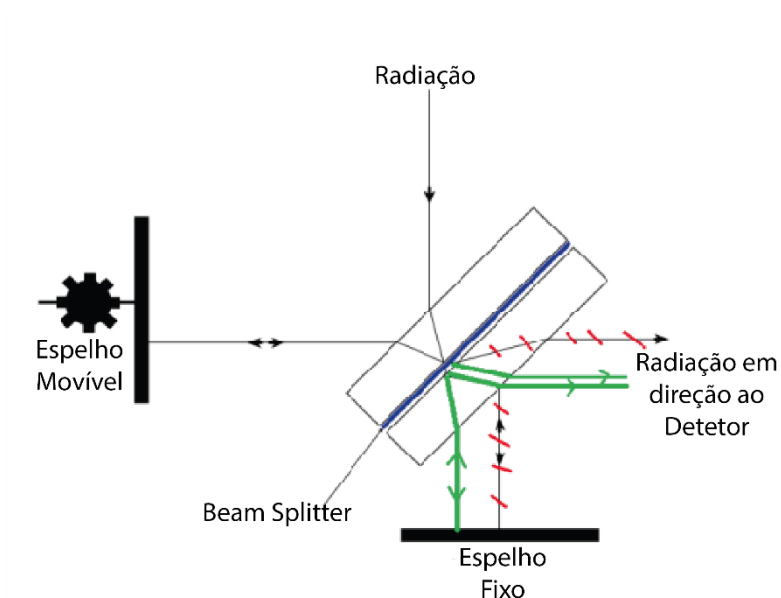


Figura 2.6-Interferômetro de Michelson [20]

A preparação da amostra pode ser feita de duas maneiras. A mais antiga é usando brometo de potássio para moer a amostra sólida e depois compactá-la ficando com uma pastilha da amostra. Essa pastilha pode ser usada como está no compartimento da amostra ou cortada em partes mais pequenas. Os líquidos são analisados diretamente ou através da dissolução num solvente transparente. A mais recente preparação de amostra é através do método ATR (*Attenuated Total Reflectance*) que pode ser usada no estudo da amostra independentemente do seu estado físico. A luz atravessa o cristal (diamante, germânio ou ZnSe) onde a amostra está compactada e a partir daí obtém-se o espectro da amostra.

A FTIR é uma evolução em relação aos métodos dispersivos pois apresenta uma relação entre sinal/ruído superior e a medição dos comprimentos de onda é mais precisa devido ao laser usado [20, 21].

2.3.4 ICP

A invenção do processo analítico ICP (*Inductively Coupled Plasma*) veio para substituir processos que usam um método parecido, mas que são mais caros, demoram mais tempo a analisar uma amostra e são mais desvantajosos para quem os opera. Ao contrário dos métodos mais antigos, o ICP consegue analisar 60 elementos diferentes ao mesmo tempo enquanto que os outros métodos apenas analisam 30 elementos. Atualmente existem dois métodos de ICP, o método ICP-AES e ICP-MS (*mass spectrometry*).

O método de operação do ICP-AES consiste na interação entre as moléculas com a radiação eletromagnética. Nos métodos mais antigos eram usadas temperaturas relativamente baixas para excitar as espécies atômicas, entre 2000 e 2500 °C, mas nem todas as espécies eram excitadas, especialmente se estas espécies fossem compostos poliatômicos, isto fazia com que houvesse um erro na leitura das suas concentrações. O ICP-AES usa temperaturas mais altas na excitação das espécies atômicas, por volta de 9800 °C, o que o torna um método mais efetivo pois mais de 90% das espécies ficam excitadas. O calor gerado impede que se formem espécies poliatômicas, o que aumenta o número de espécies excitadas.

No ICP-AES os átomos são excitados, e muitas das vezes ionizados, pelo calor gerado pelo plasma o que gera a emissão de um fóton através de fluorescência de ressonância. Enquanto que os sistemas mais recentes que usam plasma sejam a solução para muitos problemas, estes também podem sofrer várias interferências devido à excitação de todas as espécies pois os seus espectros podem sobrepor-se, para isso, no ICP-AES, existem monocromadores sequenciais que tem uma alta seletividade das espécies atômicas, uma alta sensibilidade e um alcance dinâmico maior.

O sistema ICP-AES pode ser separado em duas partes, representadas na Figura 2.7, a parte da fonte do plasma e da indução e a parte da deteção dos átomos emitidos. A primeira parte têm se mantido igual desde a sua invenção, exceto a inovação no monocromador utilizado. Na parte do ICP a solução, ou amostra, é acidificada com 2 a 3% de ácido nítrico para que não haja adsorção de metais para o recipiente onde é colocada para análise, que é feito de polipropileno. Esta amostra passa para uma câmara de nebulização onde, com a presença de árgon no estado gasoso, se formam pequenas gotas da amostra, com um tamanho na área dos micrómetros, as

gotas da amostra que sejam maiores são recolhidas nas paredes e posteriormente retiradas. A amostra entra numa tocha de quartzo onde é induzido o plasma que faz com que os átomos fiquem excitados ou ionizados, o argon é também excitado de maneira a que restrinja o local da indução e previna danos no restante equipamento. Assim que os átomos saiam da parte quente do plasma emitem um fóton. Este fóton é específico a cada elemento, mas ao contrário do ICP-MS ele também não tem nenhuma informação sobre o estado do isótopo do elemento.

A segunda parte, a parte do AES, começa quando a radiação emitida pelos constituintes da amostra entra no monocromador e os comprimentos de onda são separados por grelhas ou prismas e capturados e medidos por vários detetores. Para corrigir as interferências espectrais existem vários monocromadores, o mais comum é o sistema de Rowland que utiliza uma grelha côncava para separar as diferentes linhas emitidas e focar comprimentos de onda individuais de maneira a que possam ser detetados individualmente. O detetor mais comum é o PMT (*photomultiplier*) e podem ser usados vários ao mesmo tempo em locais fixos pois isso permite monitorizar vários comprimentos de onda ao mesmo tempo. A informação recolhida pelos detetores é depois passada para um computador de maneira a juntar toda essa informação num só local [22].

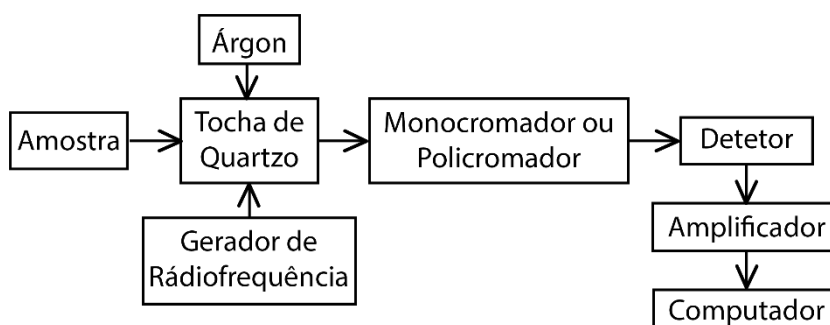


Figura 2.7-Metodologia do método de ICP-AES [22]

3. Materiais e Métodos

3.1 Diagrama de Ishikawa

Para se realizar a análise de risco pelo método do diagrama de Ishikawa é preciso primeiro escolher o método mais adequado, consoante os apresentados no capítulo do anterior. Dos três métodos apresentados, o mais adequado para a apresentação dos riscos do processo em estudo é o dos 5 ou 8 M's porque se trata de um processo de produção de injetáveis onde é analisada cada parte do processo e tudo o que pode influenciar a condição do produto. No diagrama só estão representados 5 M's, o método, o meio ambiente, a mão de obra, as máquinas e a matéria prima.

Para se fazer a análise de risco sobre um determinado problema ou a uma inconformidade com o produto obtido é necessário estudar o processo de produção do produto e todo o que pode estar relacionado com essa inconformidade. Para isso foi-se estudar cada uma das fases da produção de ampolas nos Laboratórios Vitória.

3.2 FMEA

Outra das ferramentas usadas para a realização da análise de risco foi a FMEA, mais precisamente a FMEA de processo, pois, tal como no diagrama de Ishikawa, é a que está relacionada com o processo de fabrico das ampolas dos injetáveis. Para a realização desta FMEA, como é semiquantitativa, é preciso definir um índice ou uma tabela para se poder avaliar cada risco quanto à sua severidade, deteção e ocorrência. O Índice usado neste trabalho está apresentado na Tabela 3.1.

Tabela 3.1-Índice dos parâmetros da FMEA

SEVERIDADE	10	Erro de extrema relevância
	7	Erro de média relevância
	4	Erro de pequena relevância
	1	Erro não muito relevante
OCORRÊNCIA	10	Probabilidade de ocorrência frequente
	7	Probabilidade de ocorrência ocasional
	4	Probabilidade de ocorrência relativamente baixa
	1	Probabilidade de ocorrência muito baixa
DETECÇÃO	10	Deteção do erro improvável
	7	Deteção do erro no final
	4	Deteção do erro na fase onde ocorreu
	1	Deteção do erro quase instantânea

Para completar a FMEA é preciso também definir qual o método usado para a ordenação, ou organização, dos riscos apresentados. Neste trabalho usou-se o NPR onde se multiplicou o grau de cada um dos parâmetros para obtenção do NPR de cada risco e assim organizá-los.

3.3 Teste Knapp

O teste Knapp é usado na indústria farmacêutica com o objetivo de demonstrar que o processo de verificação das ampolas automático cumpre com a sua finalidade nas condições normais de funcionamento, isto é, o processo automático é mais eficiente na identificação de partículas em solução. Este método é um dos métodos reconhecidos pela PDA (*Parental Drug Association*).

Para este teste é necessário um kit de ampolas criado a partir de três lotes diferentes do mesmo produto, uma máquina de verificação de ampolas, cinco operários qualificados para a inspeção visual de ampolas e cinco dispositivos de inspeção visual.

Para se realizar este teste é preciso primeiro criar um kit de ampolas, este kit é constituído por 250 ampolas de três lotes diferentes do mesmo produto, onde 170 são escolhidas aleatoriamente, 40 são ampolas com partículas grandes e as outras 40 são ampolas com partículas pequenas. Cada ampola deve ser identificada com um número entre 1 e 250 para que se possa validar os resultados.

De seguida passa-se à primeira parte do teste, a inspeção visual das ampolas, feita pelos operários com qualificação para realizar este teste. O operário tem de inspecionar cada ampola 10 vezes e não pode demorar mais de 10 segundos por inspeção, 5 segundos em cada parte do quadro. É identificado o número de vezes que cada ampola foi rejeitada para que se possa calcular a eficiência.

Para se calcular a eficiência da inspeção visual primeiro tem de se juntar a informação recolhida por cada operário e calcular a eficiência por ampola, para isso, divide-se o número de vezes que foram identificadas partículas na ampola pelo número de inspeções da ampola e multiplica-se por 10:

$$Eficiência\ por\ ampola = \frac{n}{N} \times 10 \quad (3.1)$$

n – número de vezes que foram identificadas partículas;

N – Número de inspeções por ampola.

Faz-se isto para cada uma das 250 ampolas e soma-se o número de ampolas que tenham uma eficiência superior ou igual a 6,5, isto é a eficiência da inspeção visual.

Depois passa-se à inspeção automática das ampolas onde são passadas pelo equipamento de inspeção automático 10 vezes. O software calcula automaticamente a eficiência do equipamento da mesma maneira que se calcula a eficiência da inspeção visual e compara as duas. Depois de comparado se a percentagem apresentada for maior que cem por cento a máquina está qualificada:

$$Eficiência\ da\ máquina = \left(\frac{Eficiência\ da\ inspeção\ automática}{Eficiência\ da\ inspeção\ visual} \right)_{(7,10)} \times 100 \quad (3.2)$$

3.4 Autoclave, Fecho das Ampolas e Filtro

Esta experiência foi feita com o objetivo de perceber se o autoclave tem influência no aparecimento de partículas visíveis nas ampolas devido aos ciclos a altas temperaturas (121 °C). Para isso foi simulada a parte do processo envolvendo o autoclave e fez-se passar as ampolas cheias com água sem esterilização pelo processo todo para ver que tipo de partículas se formavam, depois voltou a passar-se o lote experimental pelo equipamento de identificação automático. As ampolas rejeitadas foram visualizadas manualmente para ver se eram partículas visíveis ou subvisíveis.

Foi também simulada a parte do processo envolvendo o equipamento de verificação automática e fez-se passar as ampolas pelo processo todo para retirar a média de ampolas rejeitadas, depois voltou a passar-se um lote experimental até à fase do equipamento em questão e passou-se pelo equipamento de identificação automático. As ampolas rejeitadas foram visualizadas manualmente para ver se eram partículas visíveis ou subvisíveis.

Por último foi simulada a parte do processo envolvendo o filtro e fez-se passar as ampolas pelo processo todo para retirar a média de ampolas rejeitadas, depois voltou a passar-se um lote experimental e passou-se pelo equipamento de identificação automático. As ampolas rejeitadas foram visualizadas manualmente para ver se eram partículas visíveis ou subvisíveis.

3.5 Polimerização

Esta experiência foi feita com o objetivo de simular as condições do processo onde a temperatura é mais alta para verificar se existe a formação de partículas nessas condições. Para isso foi usado o seguinte material:

- Goblet de 500 mililitros;
- Placa de aquecimento;
- Controlador de temperatura;
- Íman de agitação;
- Cronômetro;
- Espátula de metal;
- Frasco com tampa;
- Água desionizada;
- Ampola com solução.

Para realizar a experiência foi necessário seguir o procedimento indicado:

- Passar a solução da ampola para o Goblet e juntar 150 mililitros de água desionizada;
- Homogeneizar a solução com o íman de agitação;
- Aquecer a solução a 120°C durante 45 minutos;
- Verificar a presença de partícula(s) na solução, passá-la(s) para o frasco com a espátula e selar o frasco.

3.6 Presença de Silicatos

Esta experiência foi feita para verificar a presença de possíveis impurezas na solução que podem levar à existência de reações secundárias durante o processo. Esta experiência baseou-se na experiência para verificação da presença de silicatos do ASTM D1245-84, esta experiência foi realizada na hotte. Para realizar esta experiência foi usado o material indicado abaixo, assim como os reagentes:

- Goblet de 10 mililitros;
- Placa de aquecimento;
- Vareta de vidro;
- Pipeta de Pasteur de plástico;

- Solução da ampola com a película de revestimento (alcoxissilanos);
- Solução da ampola sem a película de revestimento;
- Ácido clorídrico 2M.

Foi usado o seguinte procedimento na realização desta experiência:

- Colocou-se a solução da ampola com a película de revestimento no goblet;
- Adicionou-se algumas gotas do ácido clorídrico e homogeneizou-se a solução;
- Aqueceu-se a solução durante 10 minutos e foi-se agitando ocasionalmente;
- Verificou-se a presença de partículas em solução.

O mesmo procedimento foi usado com a solução da ampola sem a película.

3.7 Carbonização da Solução

Esta experiência foi realizada com o intuito de verificar se as partículas pretas encontradas nas ampolas de injetáveis com Produto B poderiam ter origem no equipamento que sela as ampolas pois pode haver a carbonização das partículas a temperaturas muito elevadas, esta experiência foi realizada na hotte. Para esta experiência usou-se o seguinte material:

- Ampola com solução;
- Bico de Bunsen;
- Pinça de madeira;
- Lamela e lâmina;
- Microscópio óptico.

O procedimento usado na realização desta experiência foi:

- Ligar o bico de Bunsen;
- Pegar na ampola com a pinça e colocar sobre o bico inclinada;
- Esperar até que se crie uma abertura na ampola e verter o líquido sobre a zona de abertura;
- Passa a zona da abertura da ampola pelo bico de Bunsen por 2 segundos;
- Retirar as partículas visíveis, se existirem, formadas na zona de abertura;
- Identificar ao microscópio se essas partículas são vidro ou não.

3.8 μ -FTIR

Neste trabalho usou-se a μ -FTIR para analisar as partículas formadas durante o processo, teve de ser micro devido ao tamanho das partículas. Para realizar esta análise usaram-se os equipamentos da Figura 3.1, o espectrofotómetro Nicolet Nexus acoplado a um microscópio Nicolet Continuum e um detetor de Mercúrio-Cádmio-Telúrio (MCT) arrefecido com nitrogénio líquido, todos estes equipamentos pertencem ao departamento de Conservação e Restauração da Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade Nova de Lisboa.



Figura 3.1-Equipamento de análise micro FTIR

A amostra foi retirada da solução com uma espátula de metal e colocada numa célula de diamante. Os espectros foram obtidos no modo de transmissão com um intervalo de comprimento de onda entre os 4000 e os 650 cm^{-1} , uma resolução de 8 cm^{-1} e 128 scans. Aos espectros obtidos foi retirado o intervalo da absorção de CO_2 , 2400 a 2300 cm^{-1} .

3.9 ICP-AES

Neste trabalho foi utilizado o método ICP-AES para analisar a solução dentro da ampola dos injetáveis e perceber se existem substâncias excedentes que possam levar a reações secundárias e à formação de partículas. Para isso foi usado o espectrómetro Jobin–Yvon (Ultima) apresentado na Figura 3.2, este equipamento pertence ao Laboratório Requimte da Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade Nova de Lisboa.



Figura 3.2-Equipamento de análise ICP-AES

Para preparar a amostra a ser analisada por este método, como a amostra está pouco concentrada, não é preciso diluir, logo foi apenas adicionada uma pequena quantidade de ácido nítrico para garantir que os elementos ficavam em solução. Nesta análise foram apenas quantificados o alumínio, o sódio e o silício com um limite de deteção de no mínimo 5 ppb.

4. Apresentação e Discussão de Resultados

4.1 Análise de Risco

4.1.1 Produção de Injetáveis

Na produção de injetáveis são usadas ampolas como recipiente para a solução, estas ampolas não são produzidas nos Laboratórios Vitória, por isso têm de ser encomendadas. Uma das características das ampolas importadas é o tipo de vidro usado, neste caso vidro do tipo I que são ampolas de borossilicato. A sua composição consiste em 80% de sílica, 10% de óxido de boro e pequenas quantidades de óxido de sódio e óxido de alumínio. O que faz deste vidro o melhor para esta utilização é ser quimicamente inerte e, devido ao ácido bórico, ter uma alta resistência hidrolítica [23].

As ampolas usadas nos Laboratórios Vitória passam por fases onde estas colidem umas com as outras, o que pode danificar o vidro e mesmo fazer com que seja inutilizável. Para isso é usada uma película, aplicada através de spray no fabrico das ampolas, que faz com que as ampolas não se danifiquem umas às outras, essa película é maioritariamente composta por alcoxissilanos [24].

O processo de produção de ampolas de soluções injetáveis tem entre cinco e seis fases dependendo se o produto precisa de ser autoclavado. Essas fases são preparação, filtração, lavagem e despirogenização, enchimento, esterilização, e verificação do lote. Em todas as fases é feito o controlo das partículas no ar consoante a função da sala segundo os valores do Eudrallex, Vol 4, Anexo 1. Na Tabela 4.1 estão representadas as fases do processo e os respetivos tempos de residência da solução ou das ampolas.

Tabela 4.1-Fases do processo de fabrico

Fases do Processo de Fabrico		Tempo de Residência Máximo (h)
I	Preparação da solução	24
II	Filtração da solução	4
III	Lavagem e despirogenização das ampolas	
IV	Enchimento da solução	
V	Esterilização final	24
VI	Verificação das partículas visíveis, volume e estanquicidade das ampolas	

Na primeira fase do processo, Figura 4.1, onde se dá a preparação da solução, é feita a solução pretendida dissolvendo a substância principal, que está armazenada a uma temperatura entre 18 e 20°C, em água para preparações injetáveis e fazendo também o controlo de pH juntando uma base ou um ácido para neutralizar a solução. No final é saturada a atmosfera dentro da cuba da solução com nitrogénio e isolada até à fase seguinte. O defeito da matéria prima pode influenciar a composição da solução se tiver impurezas, assim como a presença de substâncias excedentes que podem vir com a matéria prima e partículas presentes no ambiente se a qualidade do ar não for controlada, a pressão de nitrogénio pode influenciar a estabilização da atmosfera, devido a uma falha no sistema de pressão, que se não for feita pode afetar a matéria prima e levar à produção de substâncias excedentes.

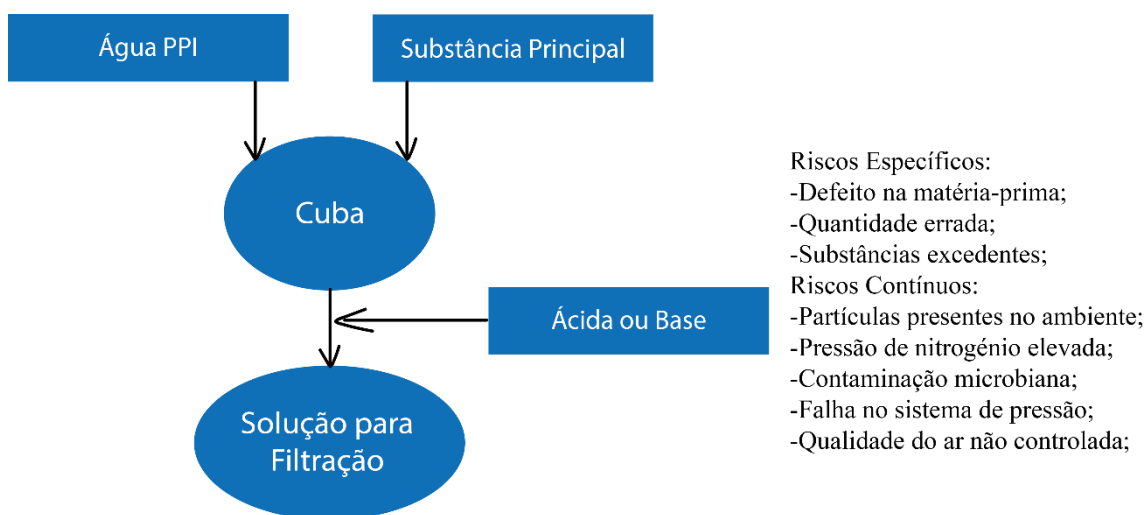


Figura 4.1-Fase I - Preparação da Solução

De seguida faz-se a filtração da solução, Figura 4.2. Nesta segunda fase o objetivo é retirar todos os componentes que não podem estar na solução pretendida. Para se fazer a filtragem usam-se dois filtros de diferentes tamanhos que passam por um teste de integridade no início e no fim da fase, o pré-filtro com o poro de 1 μm é de fibra de vidro serve para fazer o controlo biológico e o filtro de 0,2 μm é de poliéster e serve para filtrar as partículas, a filtração é efetuada debaixo de fluxo laminar e a solução tem um tempo de residência nos filtros de 20 a 40 minutos. Se o filtro não passar no teste de integridade, devido ao desgaste ou uso em excesso do mesmo pode levar partículas presentes em solução ou componentes do filtro para a fase seguinte.

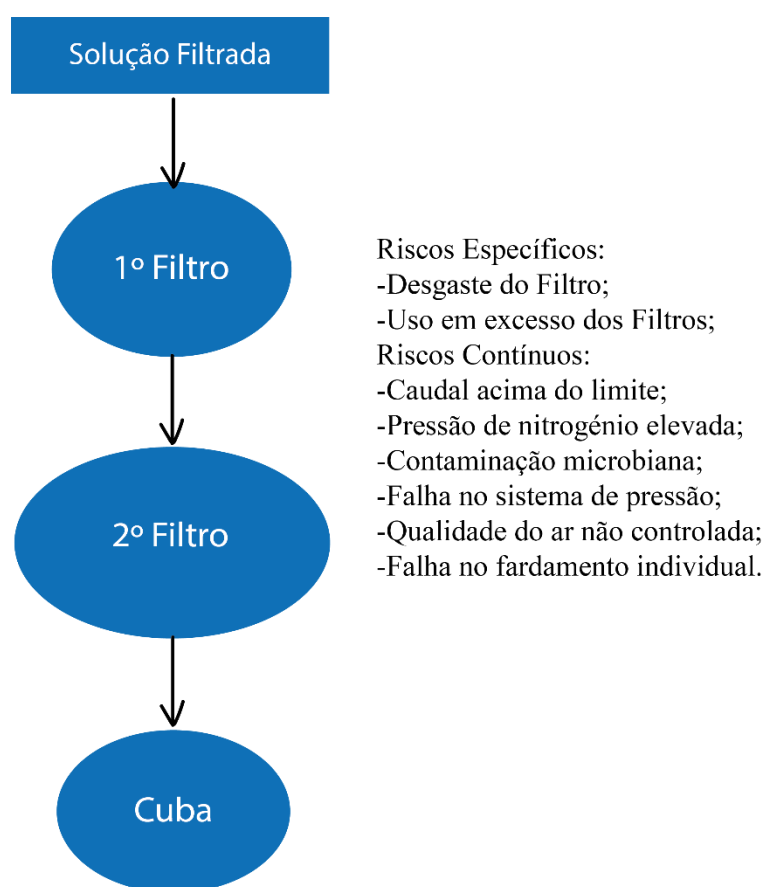


Figura 4.2-Fase II – Filtração da Solução

Na fase de limpeza e despirogenização das ampolas, Figura 4.3, tem que se ter a certeza de que a água da limpeza está isenta de partículas visíveis e por isso passa-se essa água por um filtro. As ampolas são alimentadas à máquina e passam então pela limpeza da ampola com água e com ar comprimido para retirar a água de dentro da ampola, verificando a integridade da mesma, se a água não for retirada pode levar partículas presentes na ampola antes da lavagem ou dos filtros caso estes se estejam a degradar. Depois de ser limpa passa pelo túnel de despirogenização

onde a ampola é esterilizada através de calor seco a 300°C durante 30 minutos. As ampolas têm uma película de alcoxissilanos para evitar choques entre elas e no túnel de despirogenização esta película pode evaporar e condensar à saída e depositar-se dentro da ampola. Se houver um defeito na ampola que não seja detetado os seus componentes podem depositar-se na ampola e levar à formação de partículas nas fases seguintes.

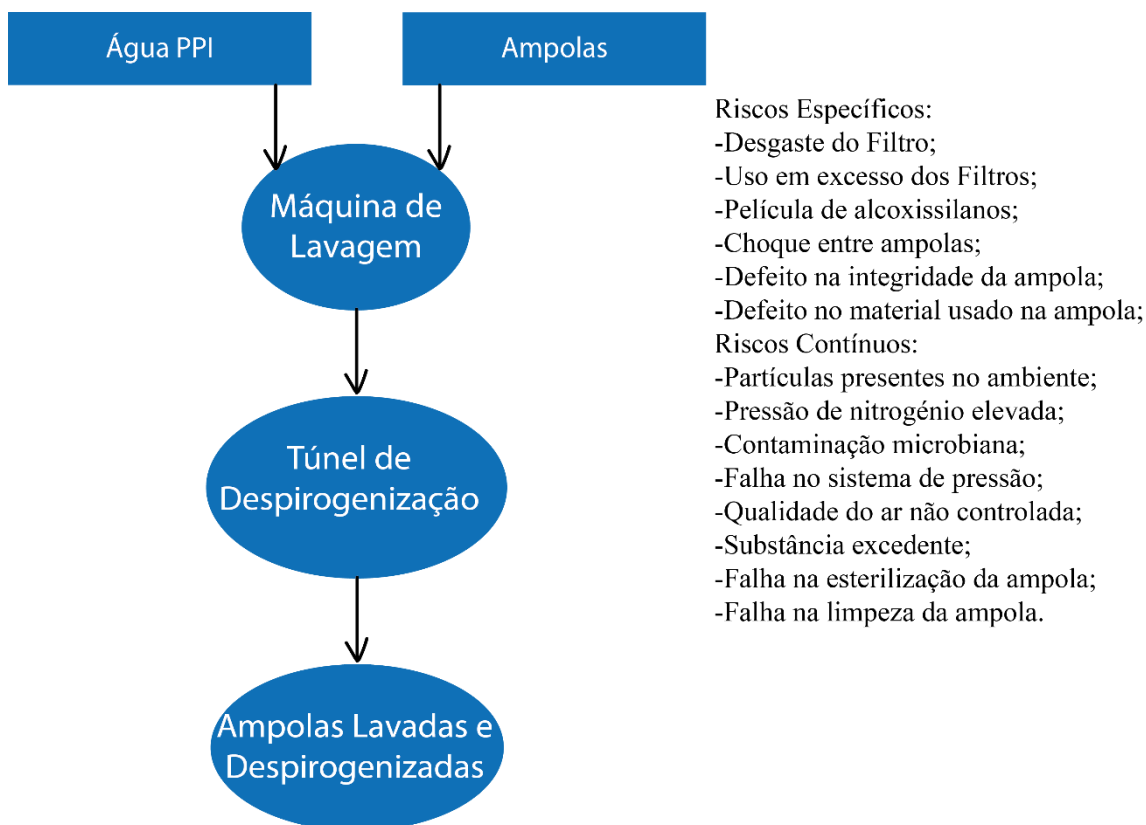


Figura 4.3-Fase III - Lavagem e Despirogenização das Ampolas

A quarta fase, apresentada na Figura 4.4, é a fase onde a ampola é cheia com a solução pretendida. Primeiro começa-se por soprar a ampola com nitrogénio, de seguida encher a ampola com a quantidade de solução pretendida, de seguida é saturada a atmosfera da ampola com nitrogénio. A solução e o nitrogénio passam por filtros antes de entrar na ampola, esta passagem nos filtros pode levar à presença de partículas na solução caso o filtro não esteja em condições. Para fechar a ampola é primeiro aquecida a zona perto do topo com temperaturas acima de 800°C, estas temperaturas podem levar à carbonização do produto que se encontrar na zona de aplicação da chama ou fazer com que partículas de vidro se depositem na solução. De seguida, com pinças especiais, retira-se o topo da ampola selando-a ao mesmo tempo. As ampolas não conformes que sejam detetadas são rejeitadas.

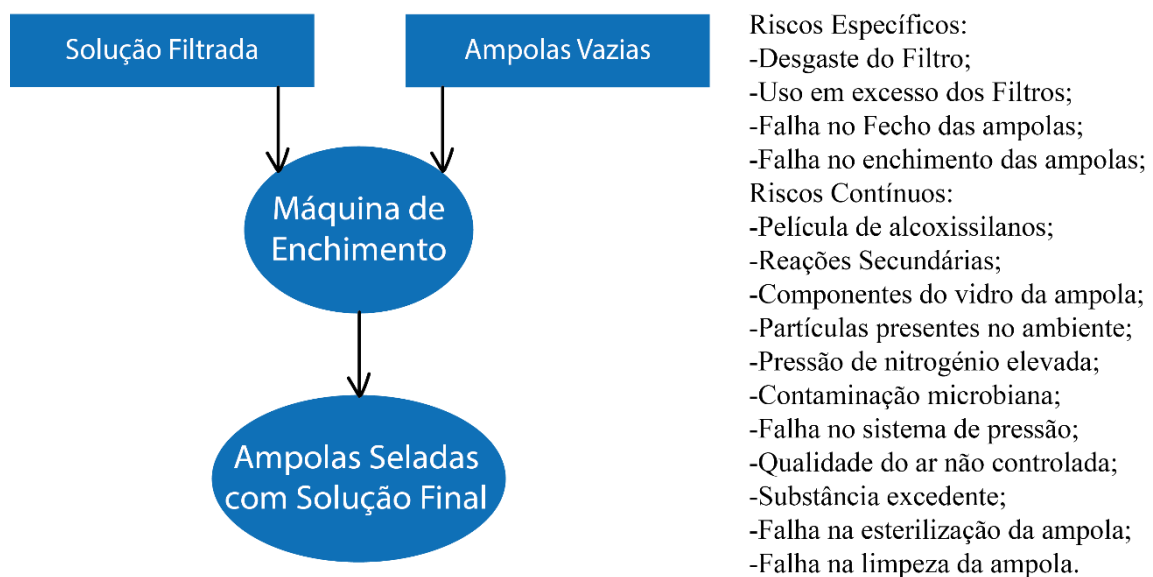


Figura 4.4-Fase IV – Enchimento das Ampolas

A penúltima fase, Figura 4.5, que pode não acontecer para algumas ampolas, é a fase da esterilização, esta acontece num autoclave, que é um aparelho que esteriliza as ampolas através de vapor de água a altas temperaturas por um determinado tempo, a combinação destes dois parâmetros é considerada um ciclo, o ciclo usado é de 121°C, durante 30 minutos. As ampolas são postas em carrinhos e são colocadas dentro do autoclave, passam pelo ciclo do autoclave pré-determinado e depois de serem autoclavadas são retiradas e espera-se 24 a 48 horas para verificar se a esterilização foi realizada com sucesso e são então enviadas as ampolas conformes para a fase seguinte. No autoclave, como são atingidas temperaturas altas durante algum tempo podem formar-se partículas através de reações com os componentes da película de alcoxissilanos ou de componentes da ampola que podem estar na solução. Pode também haver uma falha na esterilização devido à paragem por variações na temperatura dentro do autoclave.

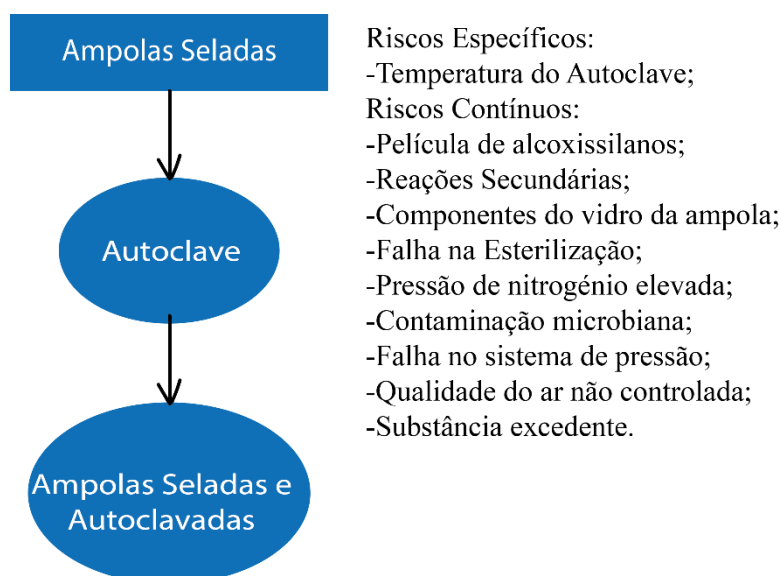


Figura 4.5-Fase V – Esterilização da Ampola com a Solução

A última fase, representada pela Figura 4.6, consiste na verificação das partículas para se aprovar todas as ampolas em condições para irem para o armazenamento do produto. Esta verificação é feita de forma automática com o equipamento adequado. Nesta fase é feita uma primeira verificação, onde se destrói todas as ampolas que têm defeitos na integridade da ampola e as outras rejeitadas passam por uma segunda verificação. Com isto obtém-se as ampolas que estão conformes, tendo sempre em atenção os limites de alerta (inspeção e tipificação) impostos pelos Laboratórios Vitória. O equipamento de verificação automática não tem uma eficácia de cem por cento o que pode afetar o controlo de ampolas não conformes e levar à passagem de ampolas não conformes para o consumidor. Se houver um defeito na máquina de verificação automática, quer seja devido a um erro de calibração ou a um defeito nas peças, pode levar à passagem de ampolas não conformes para o consumidor.

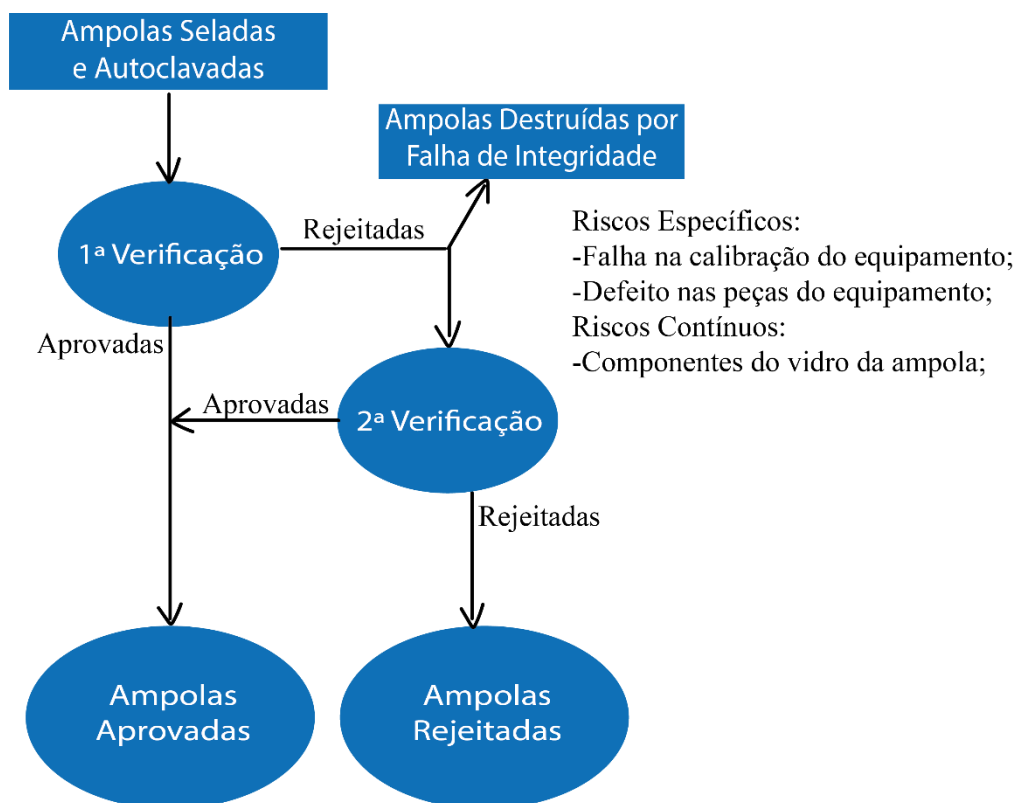


Figura 4.6-Fase VI - Verificação das Ampolas do Lote

4.1.2 Riscos associados ao Processo

Foi feito um estudo para ver se as partículas eram uma das causas principais da rejeição das ampolas na máquina de verificação automática. Juntamente com o estudo de estatística relacionada com a presença de partículas foi feita uma carta de controlo estatístico de maneira a ver se a presença de partículas estava sob controlo estatístico ou se era necessário fazer alterações ao processo.

Para fazer essa carta foi usado o tipo de carta relacionada aos atributos, visto que cada ampola produzida só pode ter uma de duas conclusões, ter ou não partículas em solução. Foram tidos em conta também os limites impostos pelos Laboratórios Vitória.

Para realizar este tipo de carta foram usados 42 lotes de ampolas, cada uma com 50000 ampolas. Passou-se cada um destes lotes pela verificação para obter o número de ampolas rejeitadas. Depois disto foram calculados a média e os limites da carta de controlo.

Para calcular a proporção de cada lote dividiu-se o número de ampolas não conformes pelo número de ampolas inspecionadas:

$$p_i = \frac{d_i}{n}; i = 1, \dots, 42 \quad (4.1)$$

p_i – proporção do lote;

d_i – ampolas não conformes no lote (ampolas/lote);

n – número de ampolas no lote(ampolas/lote).

De seguida calculou-se a linha central da carta, ou seja, a proporção média:

$$LC = \bar{p} = \frac{\sum_{i=1}^{42} p_i}{42}; i = 1, \dots, 42 \quad (4.2)$$

LC – Linha Central;

\bar{p} – proporção média.

Depois foram calculados os limites da carta, como neste caso só foi feita uma verificação por ampola só se calcula o limite superior, o limite inferior será igual a zero:

$$LSC = \bar{p} + 3 \times \sqrt{\frac{\bar{p} \times (1 - \bar{p})}{n}} \quad (4.3)$$

LSC – Limite Superior da Carta.

Por fim foi construído o gráfico do controlo estatístico da presença de partículas em ampolas de injetáveis com os valores das Tabelas A.1 e A.2 do Anexo A.

Como se pode ver na Figura 4.7, existem lotes que têm uma proporção maior que a do limite superior, o que nos diz que esta carta não está sobre controlo estatístico, por isso a presença de partículas pode ser uma das causas principais para a rejeição das ampolas.

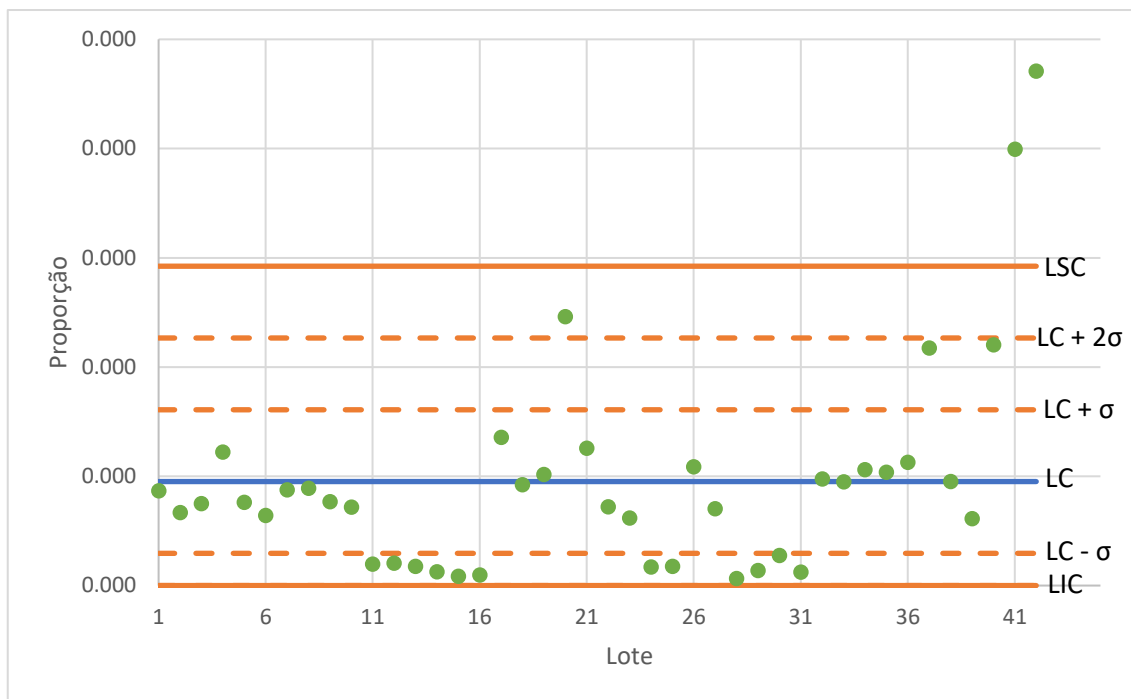


Figura 4.7-Carta de controle estatístico da presença de partículas

Foi também feito um gráfico com os limites de alerta e ação, 750 e 1500 respectivamente, impostos pela empresa. Como se pode ver pela Figura 4.8, grande maioria dos lotes que passaram pela máquina de verificação automática têm um número de ampolas rejeitadas superior aos limites impostos pela empresa, o que faz com que seja necessária uma análise de risco para estudar qual a razão que faz com que os lotes tenham um número elevado de ampolas rejeitadas pela presença de partículas.

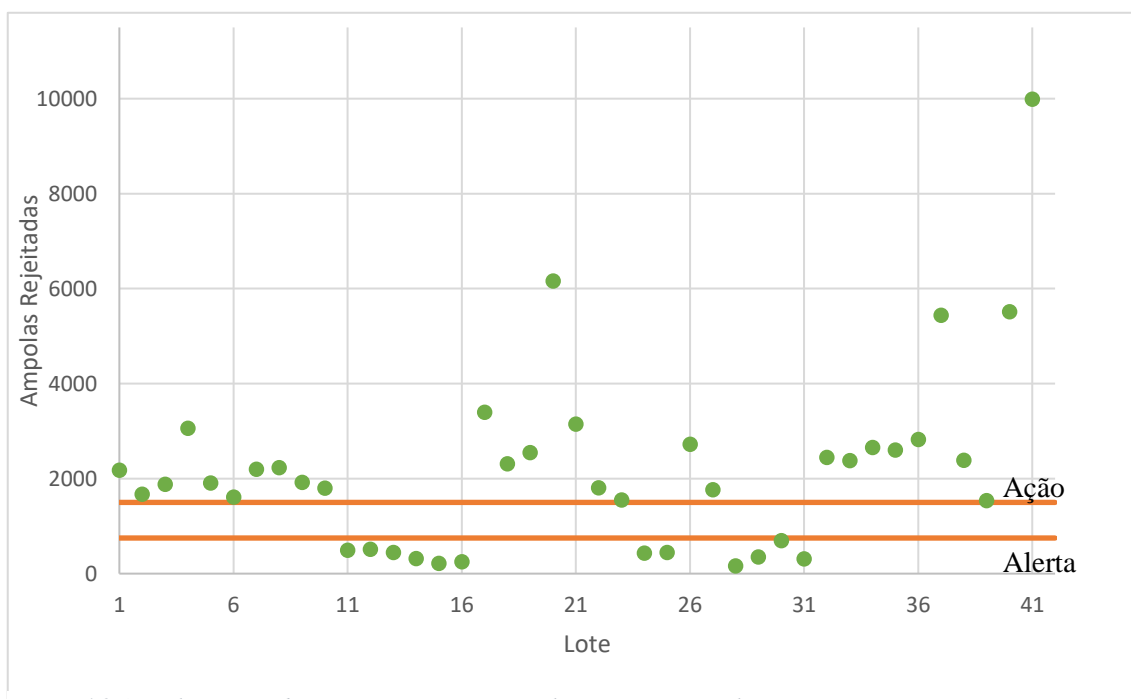


Figura 4.8-Ampolas Rejeitadas em comparação com os limites impostos pela empresa

Depois de analisar o processo de fabrico das ampolas dos injetáveis foram avaliadas as várias fases para que se pudesse fazer uma lista de riscos associados ao processo, estes representados numa lista com a sua causa e as consequências que traz para o processo. Esses riscos foram também agrupados por fases quando possível e podem ser analisados através das Tabelas 4.2, 4.3, 4.4.

Tabela 4.2-Riscos associados ao processo

Identificação	1.1	1.1.1	1.1.2	1.2	1.3	1.3.1	1.3.2	1.4	1.4.1	1.4.2
Risco	Desgaste do filtro	Uso em excesso	Caudal acima do limite	Película de alcoxissilinos	Defeito na integridade da ampola	Choque entre ampolas	Defeito do material	Defeito na matéria prima	Substâncias excedentes	Quantidade errada
Causa	Devido ao uso ou à quantidade de caudal usado	Uso contínuo do mesmo filtro	Falha no controlo de caudal	Parte da película entra na ampola	Fecho incorreto;	Grande quantidade de ampolas na entrada do processo	Falha na constituição da ampola;	Matéria prima fora das especificações	Defeito da matéria prima; Desgaste do vidro da ampola	Defeito na matéria prima; Falha no enchimento
Consequência	Não filtra as partículas presentes no líquido e constituintes do filtro podem ir parar ao produto	Partículas de filtro na solução	Partículas de filtro na solução; Desgaste do filtro de 0,2 µm; Volume final incorreto	Sedimentação de partículas no fundo da ampola	Ampola com defeito estrutural	Defeito na integridade da ampola	Contaminantes presentes em solução; Defeito na integridade da ampola	Reações secundárias; Quantidade errada de reagente; Contaminantes presentes em solução	Reações secundárias; Partículas presentes em solução	Substâncias excedentes; Não cumprimento com os valores estabelecidos
Fase de Origem	II-IV	II-IV	II-IV	III-V	III	III	III	I	I-V	I, IV

Tabela 4.3-Riscos associados ao processo (continuação)

Identificação	2.1	2.2	2.3	2.3.1	2.3.2	2.4	2.4.1	2.4.2	3.1	3.1.1
Risco	Caudal superior ao limite	Temperatura do autoclave	Reações secundárias	Contaminação microbiana	Componentes do vidro da ampola	Falha no equipamento de detecção	Falha na Calibração	Defeito nas peças	Contaminação pelo operador	Falha no fardamento individual
Causa	Falha no controlo de caudal da solução	Altas temperaturas	Presença de compostos que podem reagir com o nitrogénio; Desgaste do vidro; Contaminação microbiana	Falha no controlo microbiano do ar ou do filtro de <i>bio burden</i>	Desgaste do vidro da ampola	Falha na calibração do equipamento ou falha nas peças do equipamento	Calibração errada para o tipo de ampola usada	Defeito numa peça do equipamento usado	Erro no fardamento individual ou na esterilização da vestimenta	Fardamento individual incompleto
Consequência	Volume final incorreto; Partículas do filtro em solução	Formação de partículas através de reações secundárias	Formação de produtos não desejados	Formação de colónias microbianas em solução; Formação de substâncias excedentes	Substâncias excedentes libertadas para a solução	Ampolas conforme são rejeitadas ou ampolas não conformes consideradas conformes	Ampolas conforme são rejeitadas ou ampolas não conformes consideradas conformes	Necessária reparação, dano posterior causado ao equipamento	Partículas externas presentes no produto	Partículas externas presentes no produto
Fase de Origem	IV	V	IV, V	I-V	IV-VI	VI	VI	VI	I-V	I-V

Tabela 4.4-Riscos associados ao processo (final)

Identificação	4.1	4.1.1	4.1.2	4.1.3	4.1.4	4.2	5.1	5.1.1	5.1.2	5.2
Risco	Falha no processo de produção	Falha na limpeza da ampola	Falha no fecho das ampolas	Falha na esterilização	Falha no enchimento	Pressão de nitrogénio elevada	Partículas presentes no ambiente	Falha no sistema de pressão	Qualidade do ar não controlada	Contaminação microbiana
Causa	Falha na limpeza, despirogenização, fecho ou/e esterilização das ampolas	Pode não haver 100% de limpeza devido ao formato da ampola; contaminação da água de limpeza	Desajuste de chama	Falha no autoclave ou no túnel de despirogenização	Falha na dosagem das ampolas	Contaminação microbiana	Qualidade do ar não controlada; falha no sistema de pressão	Pressão não conforme os padrões	Falha no controlo da pressão da sala; Falha no controlo de partículas presentes no ar	Falha no controlo microbiano do ar ou do filtro de <i>bio burden</i>
Consequência	Defeito da ampola; Partículas formadas em solução	Partículas não desejadas presentes no produto	Defeito na integridade da ampola	Presença de contaminantes no produto	Volume de produto incorreto	Partículas presentes em solução	Partículas externas presentes no produto	Partículas presentes no meio ambiente em solução; Contaminação microbiana	Partículas presentes no meio ambiente em solução; Contaminação microbiana	Formação de colónias microbianas em solução
Fase de Origem	Todas as fases	III	IV	III, V	IV	I-V	I-V	I-V	I-V	I-V

4.1.3 Diagrama de Ishikawa

Foi criado um Diagrama de Ishikawa, Figura 4.9, de maneira a agrupar os riscos e apresentá-los de forma organizada. Para isso foram usados apenas cinco M's, o método, a matéria prima, a mão de obra, o meio ambiente e a máquina. Cada risco principal foi avaliado de zero a dez de maneira a escolher os riscos que se vão avaliar mais precisamente e a partir daí retirar os riscos críticos.

4.2 Experiências efetuadas

Com os riscos já agrupados foram feitas várias experiências e analisada a cinética associada a estes para se possa avaliar cada um e, com ajuda da FMEA, definir quais os mais críticos no processo e propor soluções para cada um desses.

4.2.1 Lixiviação do Vidro

Uma das causas do aparecimento de partículas no produto pode ser a formação destas através de reações secundárias. Estas reações podem dar-se durante o processo de produção ou na fase de armazenamento das ampolas já cheias.

Para se poder tirar alguma conclusão teve de ser feito um estudo sobre a formação destas partículas no produto final e para isso usou-se o Produto A e o Produto B como amostras.

O Produto A é composto pela matéria prima A numa solução aquosa. Esta, em certas condições, pode levar à formação da poliamida-6, mais conhecida como nylon-6. As partículas encontradas neste tipo de produto são fibras e este estudo serve para ver se essas fibras são produto de reações secundárias.

Para estudar a formação de partículas neste produto temos de saber mais detalhadamente que tipo de reação existe na formação da poliamida-6 e que ativadores ou catalisadores são necessários, assim como as condições do meio ambiente (temperatura, pressão).

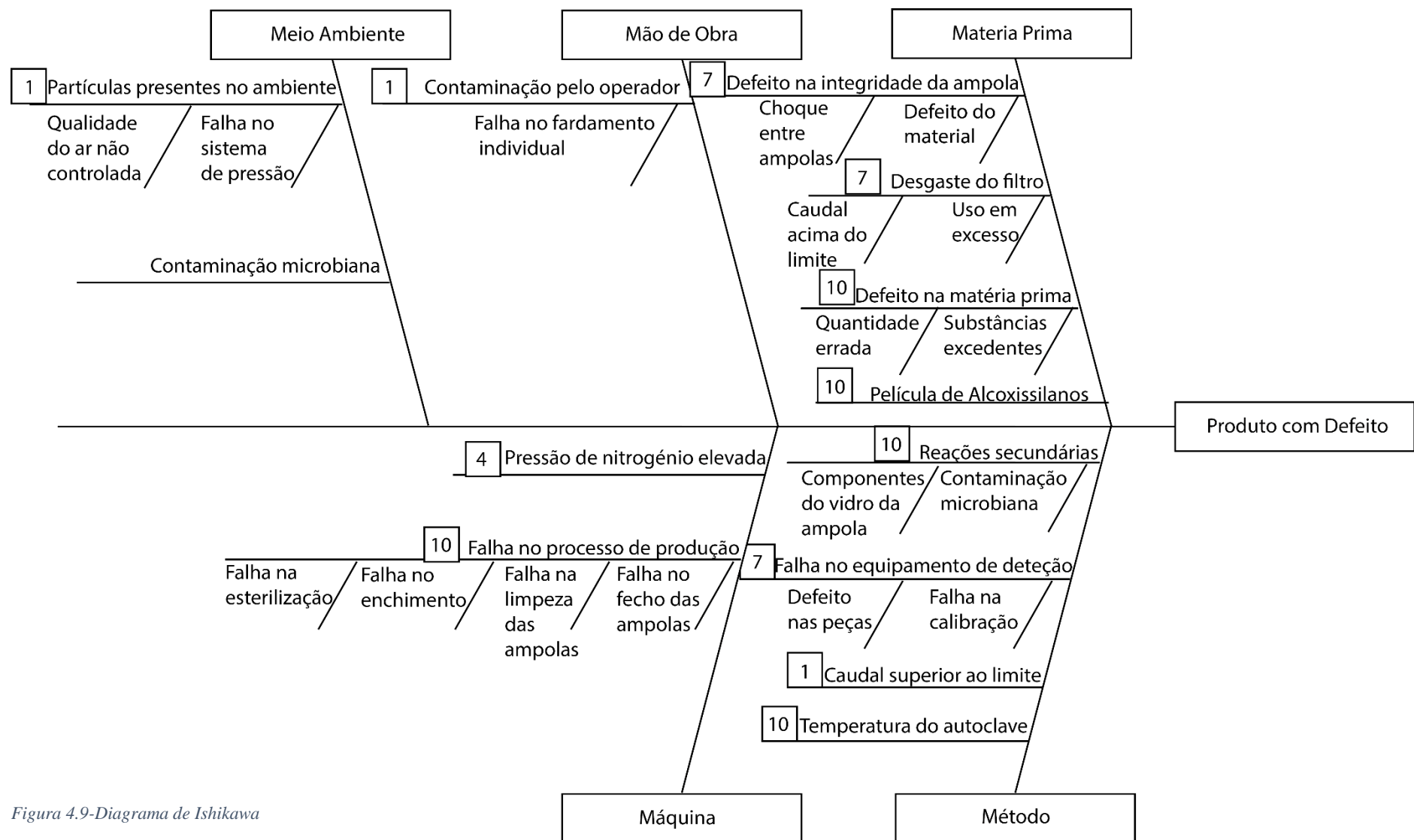


Figura 4.9-Diagrama de Ishikawa

A formação da poliamida-6 a partir da matéria prima A dá-se em dois passos, representados na Figura 4.10, o primeiro é a transformação em caprolactama através da perda de uma molécula de água e o segundo é a polimerização através da abertura do anel de caprolactama [25].

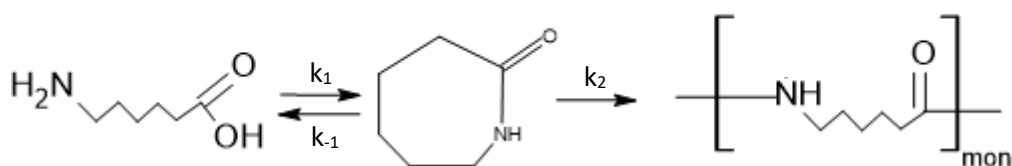


Figura 4.10-Reação de formação da Poliamida-6

A primeira reação dá-se no sentido inverso e direto enquanto que a segunda só se dá no sentido direto e ambas as reações têm um ativador, sendo para a primeira silício e para a segunda sódio, para a segunda reação existem mais ativadores, mas de acordo com a composição do vidro e com a composição da solução, o sódio é o ativador [26].

Como o sódio e o silício são componentes do vidro das ampolas estudou-se a lixiviação dos mesmos para saber se essa poderia ser uma das causas para a existência de reações secundárias no prazo de validade do produto em questão.

Para o cálculo da área da ampola ocupada pelo líquido usaram-se os seguintes dados, baseados numa ampola de 10 mililitros. A altura do líquido na ampola é de 5,5 cm e o diâmetro 1,775 cm o que faz com que a área sob efeito de lixiviação ser 63,8 cm².

Com os dados da Tabela B.1 do Anexo B foi possível realizar uma extrapolação da taxa de lixiviação do vidro por dia para cada um dos componentes relevantes, apresentada na Figura 4.11.

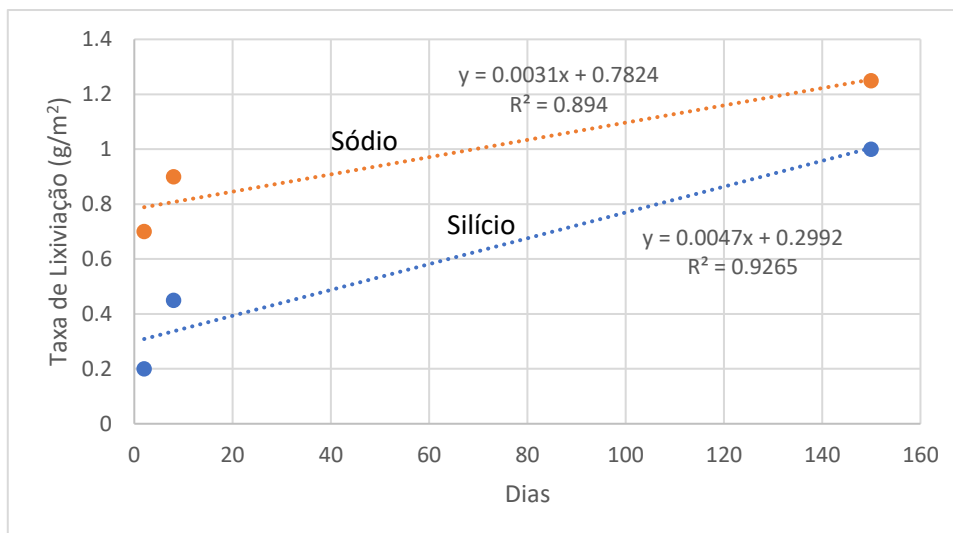


Figura 4.11-Lixiviação do Na e Si do vidro

Para realizar o estudo sobre a presença das partículas retirou-se o declive das taxas de lixiviação do silício e do sódio a 20°C uma vez que o armazenamento das ampolas se realiza entre 18 e 22°C [27]. De maneira a calcular esse declive retiraram-se três pontos para cada componente e o valor da taxa desses pontos foi multiplicada pela área ocupada pelo líquido na ampola. Com isso podemos obter que a taxa de lixiviação do sódio é de $0,02 \times 10^{-3}$ gramas por dia e a do silício é de $0,03 \times 10^{-3}$ gramas por dia

Com estas taxas e com a composição do vidro foi possível simular a possível lixiviação do Na e Si do vidro e com isso obter as quantidades que podem ser libertados para a solução e dar origem a reações secundárias e para isso foi preciso saber a quantidade de ambos os componentes necessária para as reações terem início, apresentada na Tabela 4.5.

Tabela 4.5-Quantidade de componentes necessária para catalização da reação [28, 29]

Componentes	Quantidade para ativação (%)	Quantidade para ativação (g)
Silício	0,1-10 %p/p	0,126 g
Sódio	0,12-0,7 %p/p	0,010 g

Na Figura 4.12 podemos ver a simulação da lixiviação do vidro da ampola de Produto A através dos dados da tabela B.2 do Anexo B. Para as reações se iniciarem é preciso atingir a quantidade de silício e sódio necessário e estas condições são atingidas ao fim do vigésimo terceiro mês.

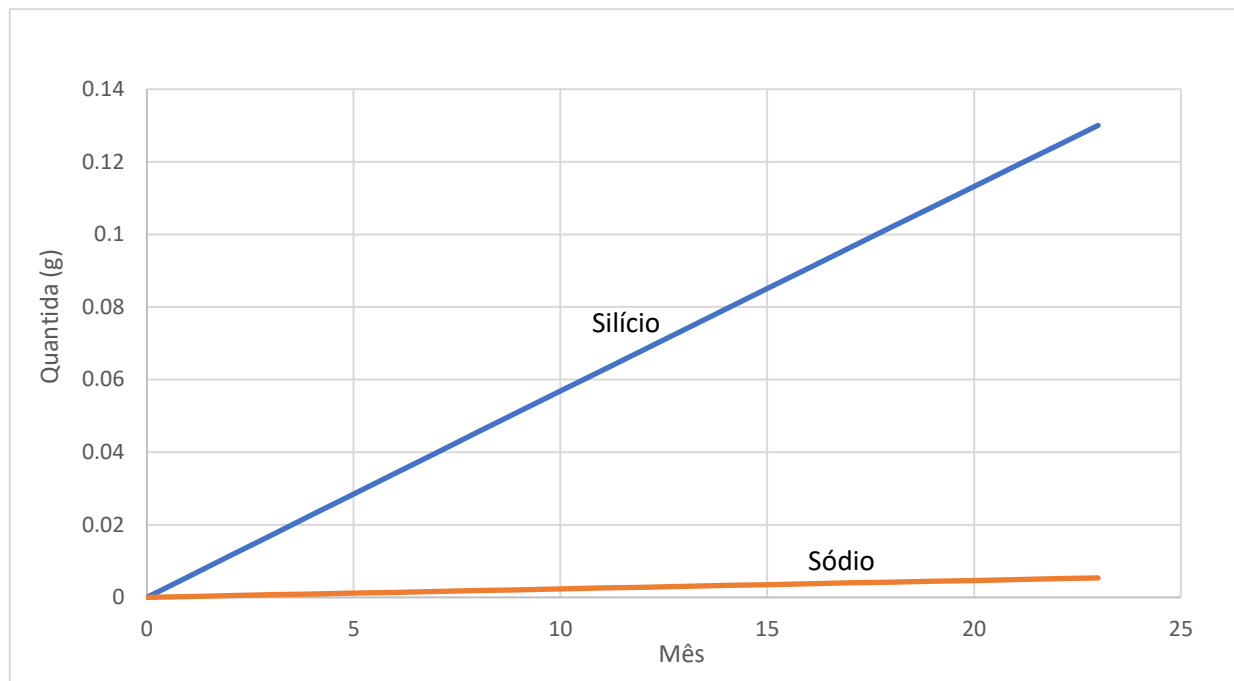


Figura 4.12-Quantidade de Silício e Sódio em solução em função do tempo

A Figura 4.10 apresenta as reações e as respectivas constantes de velocidade. Para saber a velocidade de produção de caprolactama teve de se extrapolar pois não foi possível encontrar essa velocidade à temperatura de armazenamento do produto. Para realizar essa extrapolação usou-se o plot de Arrhenius.

$$k = A \times e^{-\frac{Ea}{R \times T}} \quad (4.4)$$

$$\ln(k) = \ln(A) \times -\frac{Ea}{R} \times \frac{1}{T} \quad (4.5)$$

k – constante de velocidade (min⁻¹);

A – constante de Arrhenius (min⁻¹);

Ea – Energia de ativação (J/mol);

R – constante dos gases perfeitos (8,3145 J/mol.K);

T – temperatura (K).

Com os dados da Tabela B.3 do Anexo B, baseado em artigos científicos [30, 31], foi possível extrapolar o valor da velocidade de produção de caprolactama e também a velocidade da reação inversa, assim como a velocidade de produção de poliamida-6, apresentadas na Figura 4.14

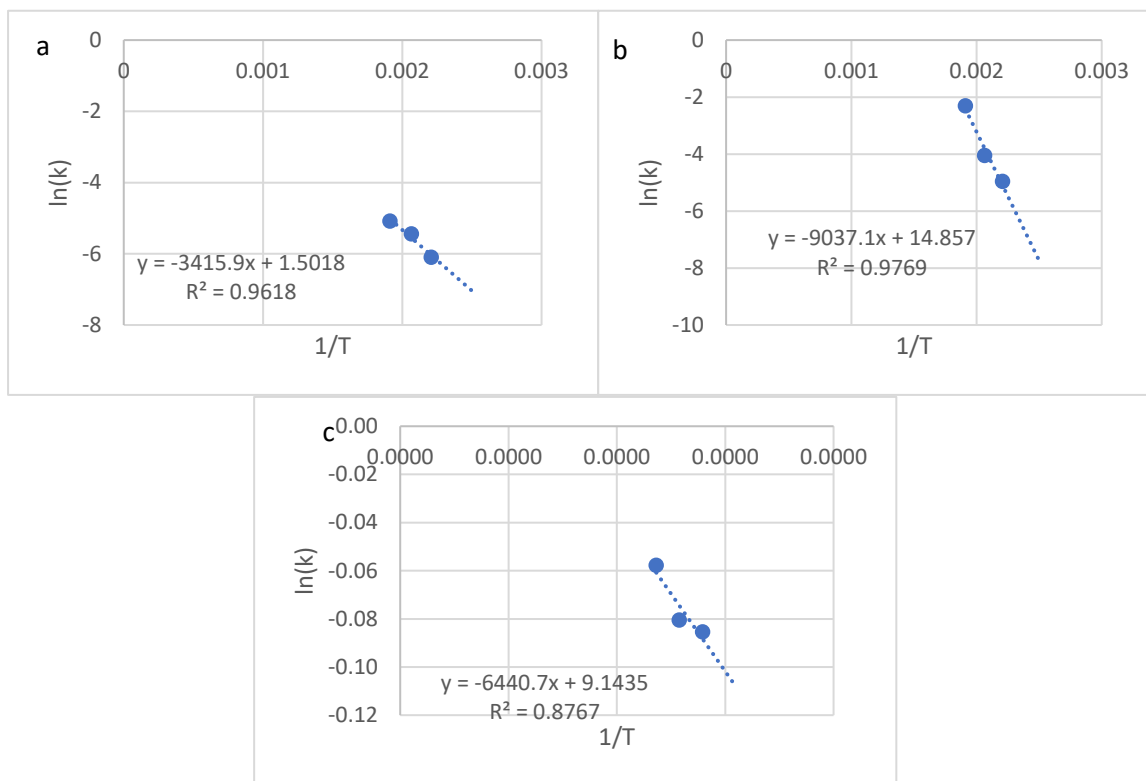


Figura 4.13-Estimativa das constantes de equilíbrio de cada reação a 20°C: a) k_1 ; b) k_{-1} ; c) k_2

Sabendo que a temperatura de armazenamento está entre 18 e 22°C usou-se 20°C como temperatura e calculou-se a velocidade de cada reação e obteve-se para a primeira reação no sentido direto uma velocidade de $47,5 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$, para a primeira reação no sentido inverso $0,194 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$ e para a segunda reação $3,88 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$.

Para simular a formação de poliamida-6 fez-se um gráfico de concentração em função do tempo, com as equações das velocidades abaixo apresentadas. Os valores utilizados estão na Tabela B.4 do Anexo B.

$$\frac{dAA6}{dt} = -C(MPA) \times k_1 + C(CP6) \times k_{-1} \quad (4.6)$$

$$\frac{dCP6}{dt} = C(MPA) \times k_1 - C(CP6) \times k_{-1} - C(CP6) \times k_2 \quad (4.7)$$

$$\frac{dPA6}{dt} = C(CP6) \times k_2 \quad (4.8)$$

Usando o método de Euler calculou-se o valor da concentração de cada componente de dia a dia de modo a obter as concentrações de cada componente ao final de 30 dias, pois é o tempo médio de armazenamento do produto, como se pode ver pela Figura 4.15.

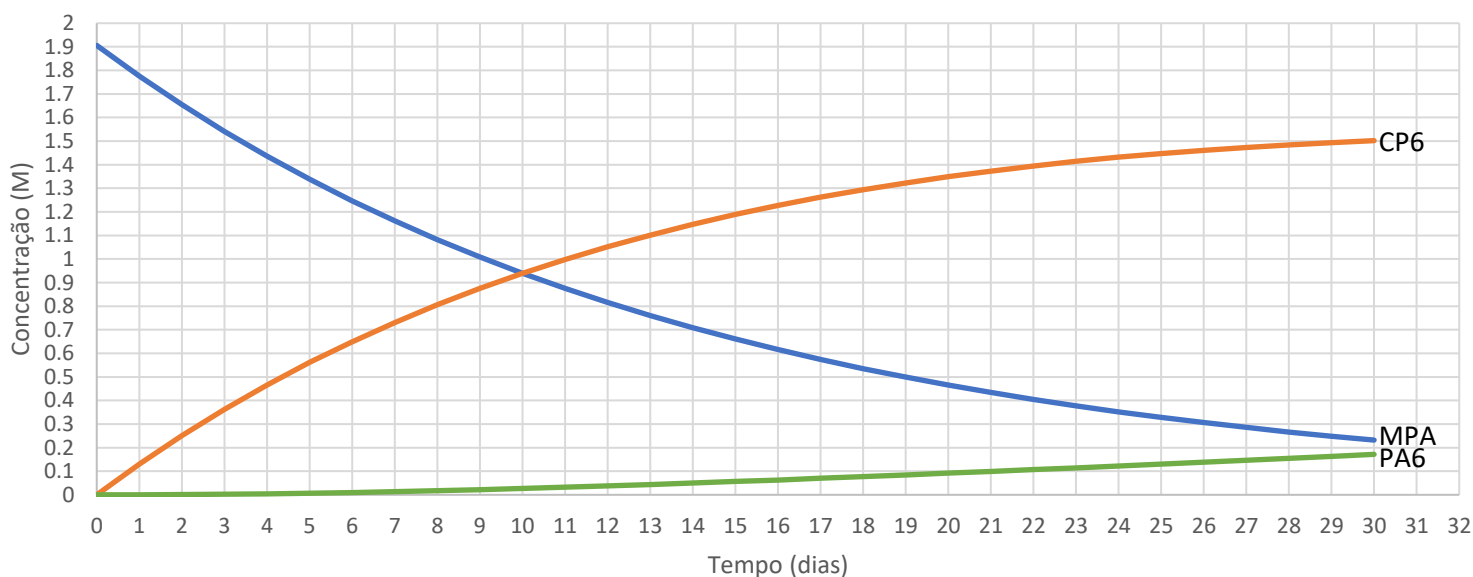


Figura 4.14-Estimativa da formação da Poliamida-6

Calculou-se também a quantidade de poliamida-6 por ampola em gramas com a massa molar da poliamida-6 que é cerca de 142,16 g/mol. No final dos 30 dias existem cerca de 0,24 gramas de poliamida-6 em solução.

Com este resultado podemos afirmar que a lixiviação dos componentes do vidro pode ser um risco, mas apenas a longo prazo, visto que são precisos por volta de dois anos para que se formem as partículas.

4.2.2 Teste Knapp

Foi realizado o teste Knapp com 250 amostras de 3 lotes diferentes onde 40 tinham partículas grandes, 40 tinham partículas pequenas e 170 foram escolhidas aleatoriamente. Os resultados obtidos nas Tabelas C.1 a C.4 do Anexo C mostram que o FQA era 64 e o FQB era 138. Com isto calculou-se a eficiência do equipamento de verificação automático e obteve-se o valor de 216%, o que aprova a eficácia do equipamento para estar em funcionamento.

Ainda foi observado cada teste feito ao equipamento para ver a consistência na verificação das ampolas para ver se a eficácia é sempre a mesma, representada pela Tabela 4.6.

Tabela 4.6- Teste Knapp da máquina de verificação automática

Passagem	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Inspecionadas	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
Reprovadas	145	139	144	148	165	145	140	155	152	155
% Reprovadas	58	56	58	59	66	58	56	62	61	62

Se observarmos a tabela podemos concluir que, apesar de ser melhor que a inspeção manual, o equipamento de verificação automática não tem uma eficiência de cem por cento, o que quer dizer que podem passar ampolas com partículas, mas as partículas vão ser sub-visíveis. Concluindo, os riscos associados à máquina de verificação automática não vão ser riscos críticos.

4.2.3 Autoclave, Fecho das Ampolas e Filtro

Para estudar os riscos falha na esterilização, fecho da ampola e desgaste do filtro foi feita uma experiência que consistia em fazer passar um lote pelo processo todo e consecutivamente passar um grupo de ampolas por cada parte do processo para se perceber onde pode estar a parte mais crítica. Algumas destas experiências foram feitas com água para se perceber se a solução pode estar relacionada com a presença de partículas.

Na Tabela 4.7 podemos ver a quantidade de partículas presentes em cada lote, o que nos dá um intervalo padrão para a quantidade de ampolas com partículas presentes.

Tabela 4.7-Lotes de controlo da experiência

Lote	1	2	3	4	5
Inspecionadas	64966	64882	66979	65101	65590
Aprovadas	56784	57651	56593	52798	56716
Reprovadas	8182	7231	10386	12303	8874
Partículas	6864	6527	9989	11772	7842
% Partículas	11	10	15	18	12

Pela Tabela 4.7 podemos ver que 10 a 20% do lote são ampolas com partículas. De seguida foram feitas as experiências relativas a cada risco que se quer testar, apresentados na Tabela 4.8.

Tabela 4.8-Resultados da experiência do Autoclave, Fecho e Filtro

Ampolas	Autoclave	Fecho	Filtro
Inspecionadas	1324	3881	3948
Aprovadas	981	3284	3320
Reprovadas	343	597	628
com Partículas	343	586	625
% Partículas	26	15	16

Como se pode ver, o autoclave pode ser um dos riscos críticos no processo pois apresenta uma elevada quantidade de partículas em comparação com os lotes de controlo, mas para chegar a essa conclusão é preciso realizar mais experiências.

Pela Tabela 4.8 podemos concluir que o fecho das ampolas pode não ser uma das causas principais, mas para se confirmar foram feitas mais experiências relacionadas com este risco.

Tal como na experiência relacionada com a solução, os valores da percentagem de ampolas com partículas está dentro do valor apresentado pelo grupo de controlo, o que diz que o filtro pode não ser um dos riscos críticos no processo de fabrico das ampolas dos injetáveis.

4.2.4 Polimerização

Esta experiência tem como objetivo avaliar o risco da película de alcoxissilanos que, em solução aquosa, liberta sílica, que pode ser um dos catalisadores na reação de formação de poliamida-6 [32]. Para verificar que a película está, ou não, na origem dessa reação foi simulado as condições do autoclave e pôs-se a solução da ampola no goblet e aqueceu-se a 130°C durante 45 minutos. A Figura 4.16 mostra a partícula resultante da experiência.



Figura 4.15-Partícula formada na experiência da Polimerização da solução

Para confirmar que a partícula é poliamida-6 foi realizada uma análise de μ -FTIR cujos resultados estão apresentados na Figura 4.17, através dos dados das Tabelas D.1 a D.12 do Anexo D.

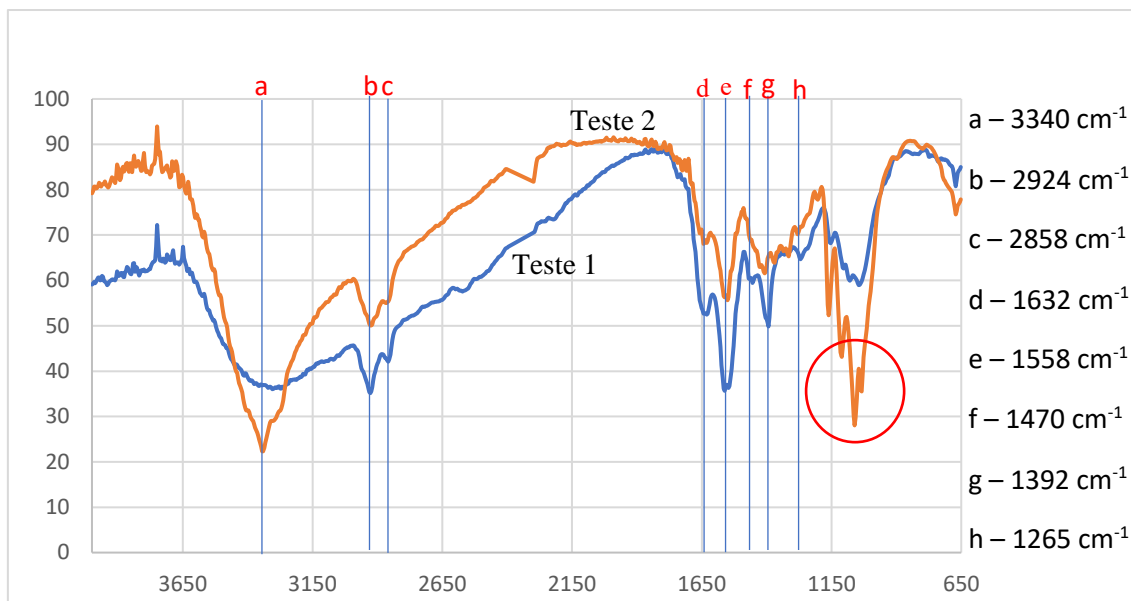


Figura 4.16-Análise micro FTIR da partícula

Na Figura 4.17 estão representadas as análises feitas a dois pontos diferentes da partícula e também as bandas mais significativas. Em comparação com o espectro da poliamida-6 pode-se dizer que o pico a representa a vibração da amida principal que tem um intervalo de comprimento de onda de 3300 a 3400 cm^{-1} , os picos b e c são as vibrações de C-H *stretching* que estão entre os 3000 e os 2840 cm^{-1} , as vibrações das amidas secundárias são representadas pelos picos d e e que costumam estar entre os 1650 e 1580 cm^{-1} , os picos f e g representam as vibrações C-H *bending* e podem estar localizadas entre 1465 e 1375 cm^{-1} por último, o pico f representa as vibrações C-N *stretching* que podem estar entre os 1342 e os 1266 cm^{-1} [33, 34]. O ponto do espectro do círculo vermelho é semelhante ao da celulose, isto pode ser porque para transportar a partícula foi usada uma espátula que se ia limpando em papel.

Com esta experiência podemos ver que o risco relacionado com a película de alcoxissilanos pode ser considerado um dos riscos críticos no processo de fabrico de ampolas de injetáveis.

4.2.5 Presença de Silicatos

Para avaliar os riscos das substâncias excedentes assim como o da película alcoxissilanos foram feitas mais experiências. A primeira foi para se ver se existem silicatos na solução das ampolas e para isso usou-se ácido clorídrico para ver se se formavam partículas, o que iria provar a presença dos silicatos [35]. Na Figura 4.18 podemos observar a presença de pequenas partículas na solução que vêm da ampola com a película de alcoxissilanos.

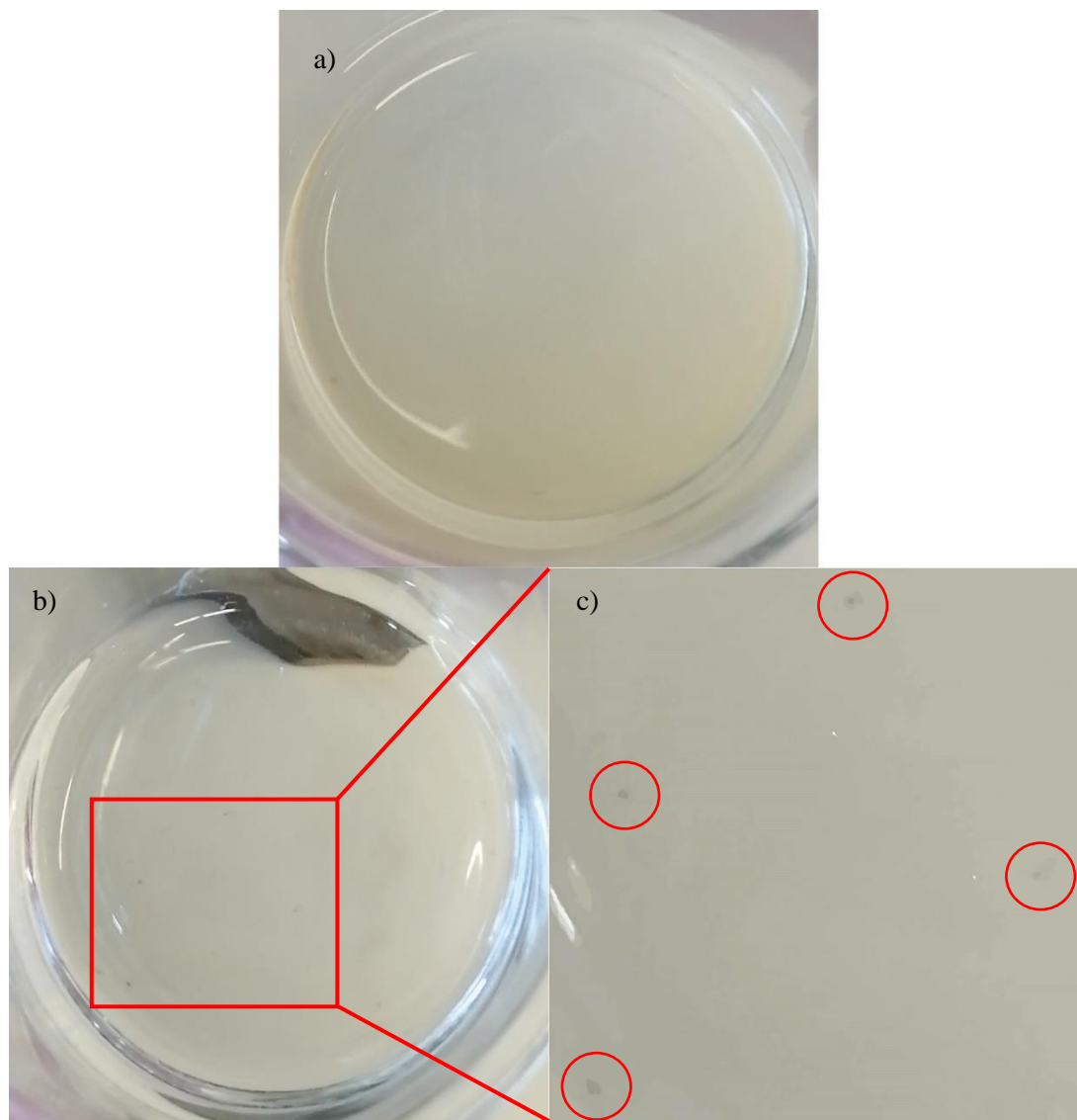


Figura 4.17-Resultado da experiência pra confirmar a presença de silicatos: a) Ampola sem a película de alcoxissilanos; b) Ampola com a película de alcoxissilanos; c)Partículas presentes na solução

Para confirmar essa presença de silicatos foi feita uma análise μ -FTIR e uma análise ICP-AES. Esta análise foi feita para se confirmar a presença de silicatos, Al e Na, que são possíveis

catalisadores na formação de poliamida-6. A Figura 4.19, construída com as Tabelas E.1 a E.6 do Anexo E, apresenta os espectros da análise μ -FTIR .

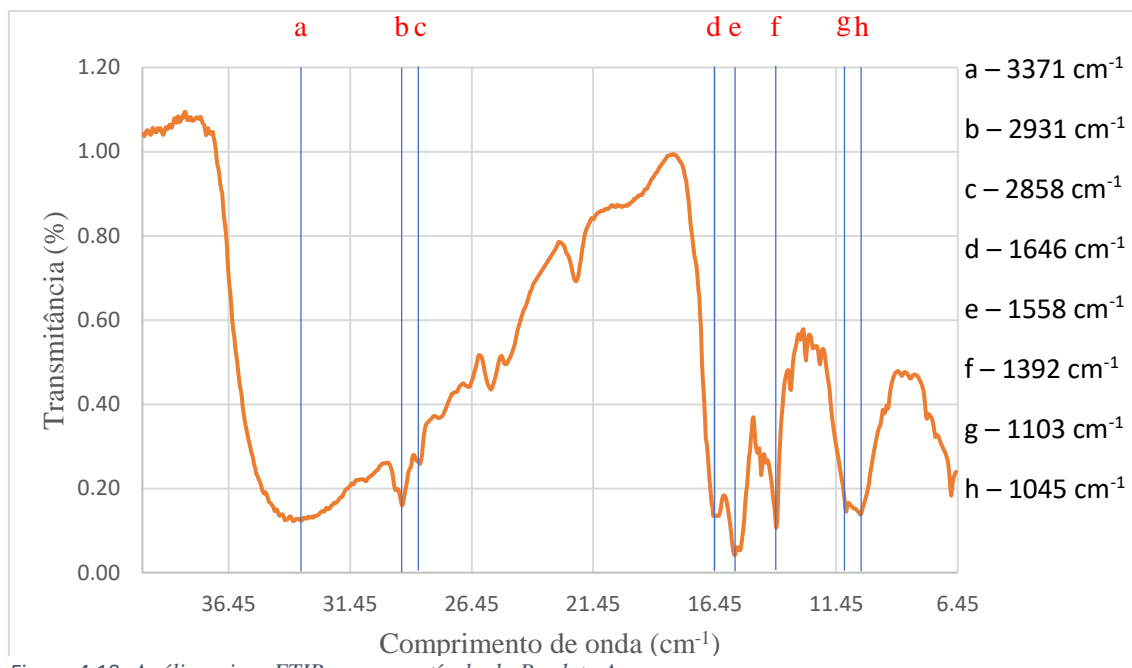


Figura 4.18- Análise micro FTIR a uma partícula do Produto A

Tal como na Figura 4.17, os picos a a f da Figura 4.18 têm os mesmos valores que os picos mais importantes da poliamida-6 [33]. Já os picos g e h representam alguns dos picos mais importantes dos silicatos como Si-O-Si *stretching* que está representado no intervalo de bandas entre 1086 e 1200 cm^{-1} [36]. Com esta conclusão pode-se afirmar que pode haver silicatos presentes na solução originados na película de alcoxissilanos ou pela chama de selamento.

Os resultados da análise ICP-AES confirmam a presença de silício e de sódio em solução sendo as quantidades, numa ampola de 10 mL do Produto A, $0,62 \text{ mg/L}$ e $0,05 \text{ mg/L}$ respetivamente. O alumínio não foi detetado. Este resultado permite dizer que a película de alcoxissilanos é um risco crítico e que a partícula de poliamida-6 pode ter sido formada com silício e sódio como catalisadores.

4.2.6 Carbonização da Solução

O Produto B tem como componente principal a matéria prima B e as partículas encontradas são maioritariamente produto cristalizado ou produto carbonizado e quer-se ver se a causa da formação destas partículas está nas reações secundárias, na temperatura da chama na fase do fecho das ampolas ou numa combinação de ambos.

O objetivo da seguinte experiência é avaliar o risco da falha no fecho das ampolas como origem das partículas pretas em algumas ampolas e como origem de partículas de vidro presentes em solução. Para isso aqueceu-se uma ampola perto da abertura para ver se existia formação de partículas pretas e se alguma partícula de vidro ia para a solução. Como se pode ver pela Figura 4.20 a chama de selamento é um dos riscos mais críticos no processo por ser a origem das partículas pretas e partículas de vidro na solução das ampolas dos injetáveis.

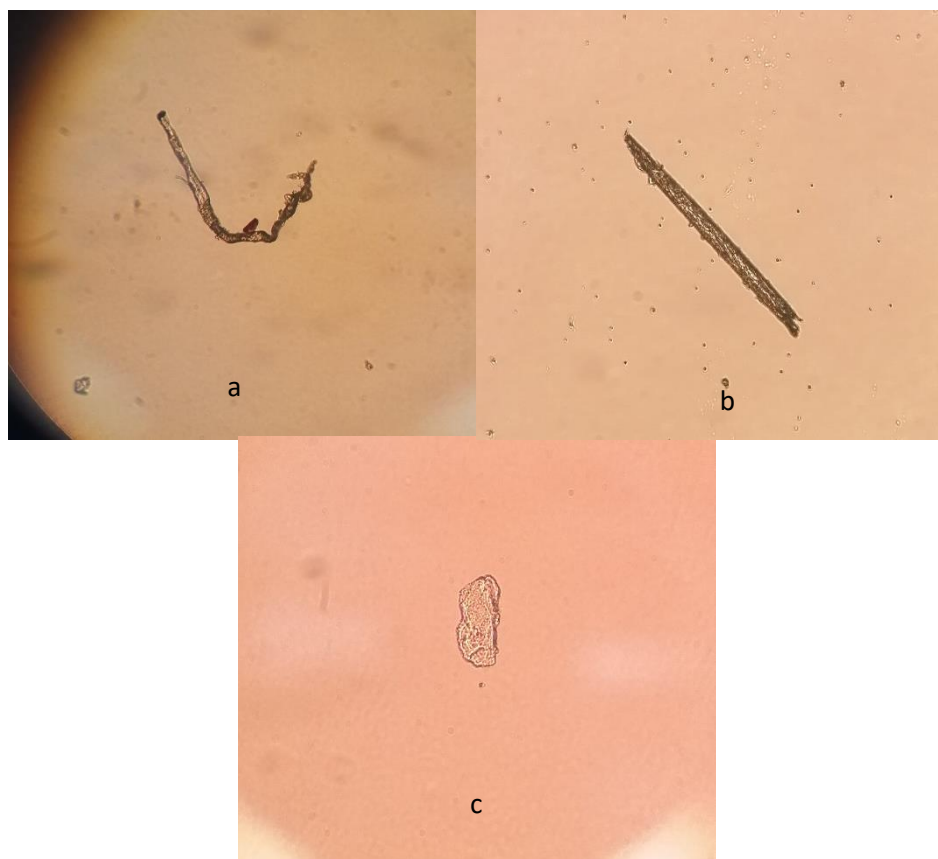


Figura 4.19-Resultados da experiência da carbonização da solução: a) e b) partículas pretas; c) Partícula de vidro âmbar

4.3 Avaliação dos Riscos

Com as experiências realizadas foi criada uma tabela FMEA de modo a avaliar cada risco segundo os parâmetros definidos e a identificar os riscos mais críticos para se poder mitigar ou corrigir.

As Tabelas 4.9 e 4.10 apresentam todos os riscos e a sua avaliação segundo o método da FMEA, o índice dos parâmetros encontra-se no capítulo anterior. Estes parâmetros são a ocorrência, a severidade e a deteção e foram usados para determinar quais são os riscos mais críticos através de uma combinação destes três parâmetros que dá origem ao NPR. A figura abaixo mostra os riscos críticos ordenados de forma descendente pelo valor do NPR e o valor da probabilidade cumulativa.

Na Figura 4.21, construída com os dados da Tabela F.1 do Anexo F, estão ilustrados todos os riscos avaliados segundo o valor do seu NPR e também está representada a probabilidade cumulativa.

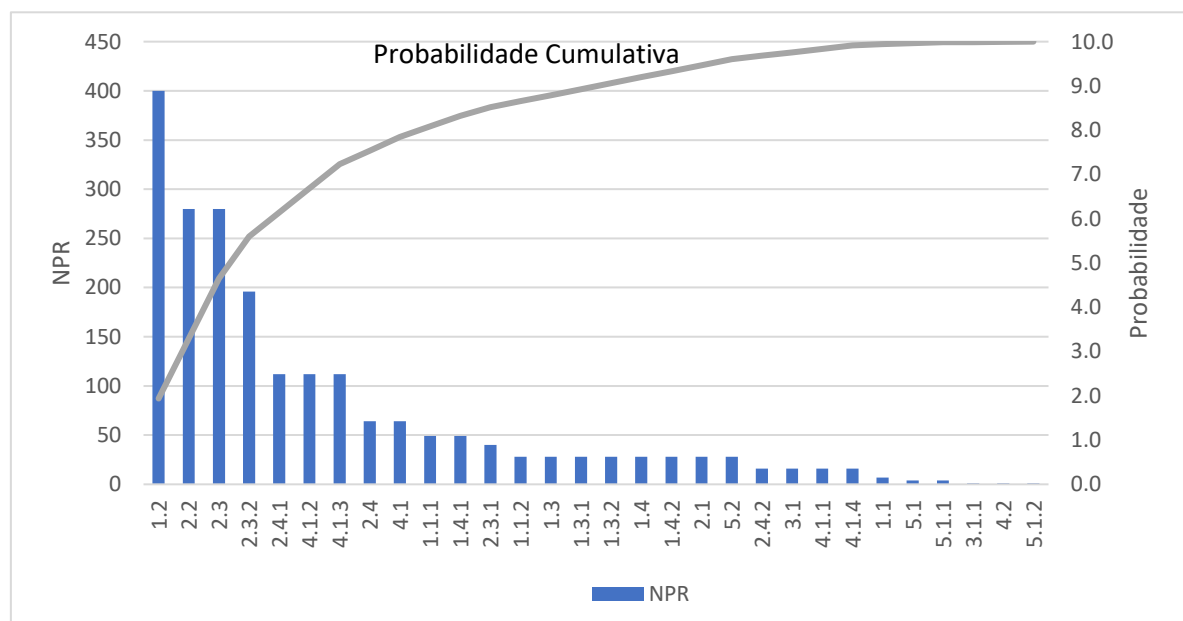


Figura 4.20-Riscos em função do NPR e da probabilidade cumulativa

Tabela 4.9-Avaliação dos riscos

Identificação	Risco	Ocorrência	Deteção	Severidade	NPR
1.1	Desgaste do Filtro	1	1	7	7
1.1.1	Uso em excesso	1	7	7	49
1.1.2	Caudal acima do limite	1	7	4	28
1.2	Película de alcoxissilanos	4	10	10	400
1.3	Defeito na integridade da ampola	1	4	7	28
1.3.1	Choque entre ampolas	1	7	4	28
1.3.2	Defeito do material	1	7	4	28
1.4	Defeito na matéria prima	1	4	7	28
1.4.1	Substâncias excedentes	1	7	7	49
1.4.2	Quantidade errada	1	4	7	28
2.1	Caudal Superior ao Limite	1	7	4	28
2.2	Temperatura do Autoclave	4	7	10	280
2.3	Reações Secundárias	4	7	10	280
2.3.1	Contaminação Microbiana	1	4	10	40
2.3.2	Componentes do Vidro da Ampola	4	7	7	196
2.4	Falha no Equipamento de Deteção	4	4	4	64
2.4.1	Falha na Calibração	4	7	4	112
2.4.2	Defeito nas peças	1	4	4	16

Tabela 4.10-Avaliação dos riscos (final)

Identificação	Risco	Ocorrência	Deteção	Severidade	NPR
3.1	Contaminação pelo operador	1	4	4	16
3.1.1	Falha no fardamento individual	1	1	1	1
4.1	Falha no processo de produção	4	4	4	64
4.1.1	Falha na Limpeza da Ampola	1	4	4	16
4.1.2	Falha no fecho das ampolas	7	4	4	112
4.1.3	Falha na Esterilização	4	4	7	112
4.1.4	Falha no enchimento	4	1	4	16
4.2	Pressão de nitrogénio elevada	1	1	1	1
5.1	Partículas Presentes no Ambiente	1	4	1	4
5.1.1	Falha no sistema de Pressão	1	1	4	4
5.1.2	Qualidade do ar não controlada	1	1	1	1
5.2	Contaminação Microbiana	1	4	7	28

Pela Figura 4.21 podemos ver que oitenta por cento da probabilidade cumulativa está nos primeiros sete riscos e por isso esses são os riscos críticos do processo de fabricação de ampolas dos injetáveis, esses riscos são:

- Película de alcoxissilanos;
- Temperatura do autoclave;
- Reações secundárias;
- Componentes do vidro da ampola;
- Falha no fecho das ampolas;
- Falha na esterilização;
- Falha na calibração.

Abaixo está representada a Figura 4.22 que mostra os riscos mais críticos e a probabilidade de serem a causa da presença de partículas nas ampolas dos injetáveis.

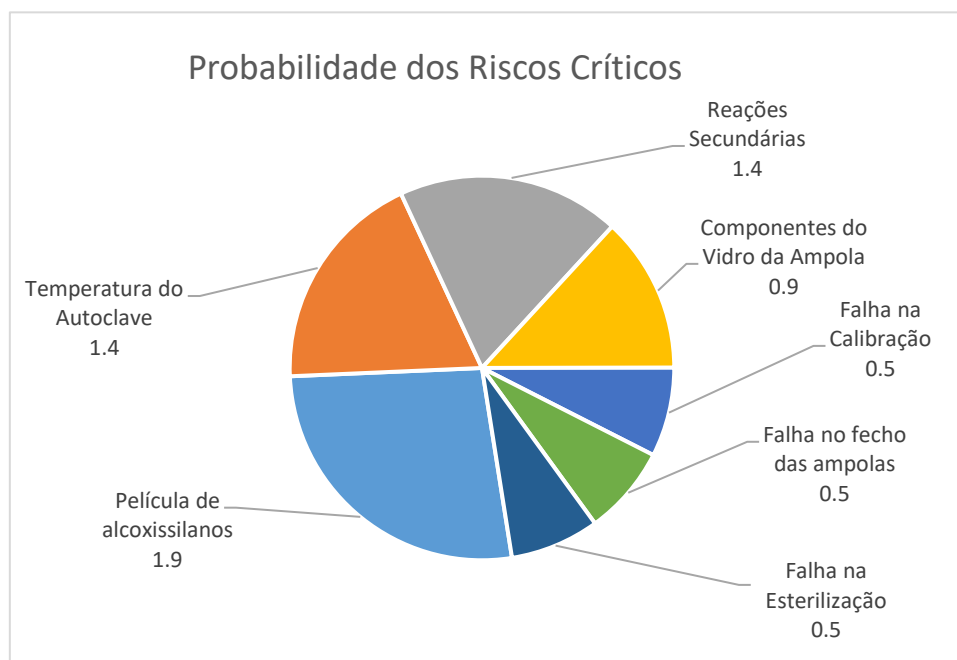


Figura 4.21-Probabilidade de cada risco crítico

4.4 Mitigação/Correção dos Riscos

Para diminuir a probabilidade de se correr cada um dos riscos críticos foram investigadas várias soluções e foi feita uma análise financeira a cada uma dessas soluções para se perceber se são economicamente viáveis.

Para os riscos que envolvem a ampola, como ao risco da película de alcoxissilanos e o risco dos componentes do vidro da ampola, a solução seria substituir as ampolas com a película por ampolas sem a película. Cada quilograma da película custa 7,36 euros, se se usar 2 gramas de película por ampola e cada lote tiver 65000 ampolas, poupa-se cerca de 956,8 euros por cada lote processado [37]. Os riscos que esta solução pode implicar são o aumento de ampolas danificadas devido aos choques entre elas.

Outra solução para os dois riscos acima referidos e para o risco da chama de selamento é o uso de ampolas de plástico em substituição das ampolas de vidro, uma vez que não contém os componentes do vidro nem a película e não está a temperaturas elevadas como na chama de selamento. Estas ampolas poderiam ser feitas no processo contínuo de enchimento através do uso do equipamento adequado que teria um custo entre 16000 e 18500 euros [38, 39]. O risco que se corre com esta solução é o fato de se ter de substituir os equipamentos de limpeza, despirogenização e enchimento pelo equipamento novo.

A solução para mitigar ou corrigir os riscos da temperatura do autoclave e da ocorrência de reações secundárias seria a substituição do método de esterilização utilizado. O método utilizado faz com que a temperatura de esterilização seja elevada e promova a ocorrência de reações, se for usado o método de exposição a radiação ionizante ou o método de esterilização gasosa, como estes não usam a temperatura como meio para esterilizar, as reações não ocorreriam na fase de esterilização [40]. Os riscos desta solução estão relacionados com os custos de cada equipamento, que seria de 190000 a 470000 euros para o primeiro método e 17000 euros para o segundo [41 - 43], outro risco está relacionado à complexidade de cada método, uma vez que no método de exposição a radiação ionizante tem que ser feita uma verificação e recalibração cada vez que se muda de solução e no método de esterilização são usados gases voláteis que são altamente inflamáveis e explosivos o que torna este método difícil de controlar.

5. Conclusões e Propostas de Trabalho Futuro

Com a realização deste trabalho foi possível observar a influência de todo o processo na obtenção de ampolas de injetáveis com a presença de partículas. Estas partículas podem ter várias origens e com este trabalho foi possível também relacionar os tipos de partículas com os riscos encontrados durante o processo de fabrico.

Com o estudo da cinética da lixiviação dos componentes do vidro, foi possível determinar se a formação desta partícula se dava no armazenamento ou depois. Pelos resultados pode-se observar que ao fim do tempo de armazenamento de 30 dias é possível existir cerca de 0,2 gramas de poliamida-6 em solução.

Outra das experiências realizadas foi o teste Knapp que é feito para ver a eficiência do equipamento de verificação automático e se tinha influência na passagem de ampolas não conformes para o armazenamento. Pelos resultados obtidos pode-se observar que apesar da eficiência não ser sempre cem por cento, os resultados obtidos têm vantagem sobre a verificação manual.

As experiências para se perceber a influência do autoclave, da solução e do filtro foram feitas da mesma maneira e os seus resultados foram comparados com a passagem de um lote pelo processo e depois por cada uma das fases. Com este resultado pode-se ver que o autoclave tem uma influência maior no aparecimento de partículas nas ampolas, enquanto que nos outros dois fatores os resultados eram normais existindo partículas, mas em menor quantidade.

Na experiência da polimerização foram recriadas as condições do autoclave, o ciclo usado no processo de fabrico, para ver se este, assim como a película de alcoxissilanos, tinham influência no aparecimento de partículas. Como resultado desta experiência foi obtida uma partícula que através da análise μ -FTIR foi possível identificar a partícula como sendo poliamida-6, o que identifica os riscos da temperatura do autoclave e da película de alcoxissilanos como possíveis origens desta partícula e assim considerados riscos críticos.

Para confirmar que existe silício em solução e que este é o catalisador na formação de partículas de poliamida-6 e se este tem origem na película de alcoxissilanos foi realizada uma análise ICP-AES e um teste de acordo com o ASTM D1245_84 de maneira a perceber se existem silicatos em solução e como se pode ver pelos resultados, comparando os resultados de soluções de ampolas com e sem película de alcoxissilanos, pode-se afirmar que essas partículas só eram provenientes das ampolas com a película sendo então esta um dos riscos principais. Com uma partícula retirada duma ampola de Produto A foi feita uma análise μ -FTIR que comprovou que a

partícula era poliamida-6 com partes de silicatos. Os resultados do teste ICP-AES confirmam a presença de silício em solução, cerca de 0,62 mg/L, logo pode-se supor que o silício é o catalisador da reação de formação de poliamida-6.

A última experiência realizada teve o objetivo de ver a influência da chama de fecho das ampolas e foi feita simulando as condições nessa fase do processo e pode-se ver, pelos resultados obtidos, que a presença de partículas carbonizadas ou de partículas de vidro têm origem nesta fase do processo devido à temperatura elevada da chama de selamento, que faz com que a matéria prima B carbonize perto da zona da ampola que é selada e que pequenas partículas de vidro ao serem aquecidas podem ir parar à solução.

Para corrigir e/ou mitigar os riscos críticos existentes no processo pode-se substituir as ampolas utilizadas por ampolas sem película de alcoxissilanos, o que aumentaria o risco do choque entre ampolas, ou por ampolas de plástico, que faria com que os equipamentos utilizados tivessem de ser substituídos.

Outra solução para mitigar o risco da temperatura do autoclave seria utilizar um método de esterilização diferente como o método de exposição a radiação ionizante, que é difícil de controlar devido ao uso de radiação e tinha de ser calibrada cada vez que se mudar a solução, e o método de esterilização gasosa, que usa gases inflamáveis e explosivos que se podem tornar tóxicos, para esta solução seria preciso substituir o equipamento utilizado dependendo do método escolhido.

Com a realização deste trabalho e com as soluções apontadas para os riscos mais críticos no processo de fabrico de preparações de injetáveis foi possível identificar vários pontos que têm de ser estudados ou realizados:

- Fazer uma análise de risco a cada solução proposta e ao processo em geral se as soluções forem aplicadas, assim como uma requalificação do processo com as alterações feitas;
- Realizar uma normalização do processo de maneira a que se possa identificar mais facilmente um problema no processo e que se possa corrigir ou mitigar o mais depressa possível;
- Realização de um estudo em relação ao limite de ampolas com partículas tendo em conta o processo utilizado e os riscos corridos.

Referências Bibliográficas

- [1]-Particle Measuring Systems (2007). Particle Counting in Injectable Solutions.
- [2]-Laboratórios Vitória. 2020. Quem Somos. Disponível em: <<https://www.labvitoria.pt/pt/quemsomos?mt=2>> [Visitado a 15 de Novembro 2020].
- [3]- Laboratórios Vitória. 2020. Cronologia Histórica. Disponível em: <<https://www.labvitoria.pt/pt/cronologia?mt=2>> [Visitado a 15 de Novembro 2020].
- [4]- Laboratórios Vitória. 2020. Investigação. Disponível em: <<https://www.labvitoria.pt/pt/investigacao?mt=5>> [Visitado a 15 de Novembro 2020].
- [5]- Laboratórios Vitória. 2020. Fabrico. Disponível em: <<https://www.labvitoria.pt/pt/fabrico?mt=5>> [Visitado a 15 de Novembro 2020].
- [6]-Parental Drug Association. (2015). *Injectable Drug Products*, Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Issue 1-2, pp. 1-22.
- [7]-Wickson, B. (2019). *Particulate Matter : USP Requirements and Particle Identification*.
- [8]-European Pharmacopoeia (2005). *Softening time determination of lipophilic suppositories*, Capítulo 2. pp. 256–257.
- [9]-World Health Organization (2013). *Annex 2 WHO guidelines on quality risk management, WHO Technical Report Series No. 981*. pp. 61-92.
- [10]-European Medicines Agency (2015). *ICH guideline Q9 on quality risk management, Committee for Human Medicinal Products*. Issue 9.
- [11]-Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional. 2020. *Métodos Para Avaliação De Riscos-Introdução Genérica*. Disponível em: <<https://www.rpso.pt/metodos-avaliacao-riscos-laborais-introducao-generica/>> [Visitado a 7 de Julho 2020].
- [12]-, Nestorov, A., Misita, M., Kefer, P. (2015). *Application of quality tools for the purpose of process improvement. Issue 6*, 111–118.
- [13]-Tallyfy. 2020. *What Is A Fishbone Diagram?*. Disponível em: <<https://tallyfy.com/definition-fishbone-diagram/>> [Visitado a 6 de Maio 2020].
- [14]-Ciocoiu, C. N. (2010). *Application of fishbone diagram to determine the risk of an event with*. Issue 1.
- [15]-Khristi, A., Khristi, P. (2018). *A review on “ failure mode and effects analysis – a tool of quality risk management ” based on ICH Q9, Elecon Engineering*. pp. 33–43.
- [16]-Portal de Conhecimentos, 2020. *FMEA (Failure Mode And Effect Analysis..* Disponível em: <<http://www.portaldeconhecimentos.org.br/index.php/por/Conteudo/FMEA-Failure-Mode-and-Effect-Analysis>> [Visitado a 6 de Maio 2020].
- [17]-International Electrotechnical Commission. (2009). *Risk management — Risk assessment techniques, Draft international standard IEC / FDIS 31010*. pp. 1-92

- [18]- Maria, C., Célia, L., & Fernandes, Z. (2019). *Química Analítica I*. pp 9-14 (Manual da Universidade Estadual do Ceará)
- [19]-Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (2003). *Manual de Laboratório De Química Analítica Aplicada, QUI – 0111 e QUI 0353*. pp. 1-13 (Manual da Universidade Federal do Rio Grande do Norte)
- [20]-Birkner, N., Wang, Q. (2006). *Development of IR Spectrometers Dispersive IR Spectrometers*. pp 1-11
- [21]-Bruker. 2020. *Espetrómetro FTIR Compacto ALPHA II*. Disponível em: <<https://www.bruker.com/pt/products/infrared-near-infrared-and-raman-spectroscopy/ftir-basics.html>> [Visitado a 13 de Maio 2020].
- [22]-Greenfield, H. (1964). *Inductively Coupled Plasma — Atomic Emission Spectrometry, Analytical Spectroscopy Library Chapter 4*, pp. 65-90
- [23]-Pharmapproach. 2020. *Glass Containers For Pharmaceutical Use: Composition, Types, Evaluation*. Disponível em: <<https://www.pharmapproach.com/glass-containers-for-pharmaceutical-use/>> [Visitado a 20 de Abril 2020].
- [24]-Jenkher, P., Lomolder, R., Speier, P., Stabler, El., & Fickler, A. (2001). *Processo para o Fabrico de Receipientes Ocos de Vidro com Superfície Vedada*.
- [25]-Chernier, P.J. (2002). *Basic Polymer Chemistry: Thermoplastics, Survey of Industrial Chemistry Chapter 14*. pp. 245-264
- [26]-Bhattacharjee, J., Harinath, A., Sarkar, A., & Panda, T. K. (2019). *Polymerization of ϵ - Caprolactam to Nylon-6 Catalyzed by Barium σ -Borane Complex under Mild Condition*, *ChemCatChem*. pp. 1-6
- [27]-McVay, G. L., Buckwalter, C. Q. (2017). *The Nature of Glass Leaching. Nuclear Technology, Issue 11*. pp. 123-129
- [28]-Dockner, T., Sanerwald, M., Fischer, R., Hutmacher, H.-M., Priester, C.U., Vagt, U. (1988). *Preparation Of Caprolactam From 6-Aminocaproic Acid, Esters And Amides*.
- [29]-Saunders, J., Nylon, B. (1958). *The Alkali-Catalyzed Polymerization of Caprolactam*, *Journal of Polymer Science*. pp. 479–492.
- [30]-Mares, F., Sheehan, D. (1978). *Kinetics of Caprolactam Formation from 6-Aminocaproic Acid, Ester, and Amide, Ind. Eng. Chern. Process Des. Dev., Vol. 17*. pp. 9–16.
- [31]-Teuwen, J. J. E., Bersee, H. E. N. (2010). *Investigation On The Reaction Kinetics, 10th International Conference on Flow Processes in Composite Materials, July 11-15, 2010*.
- [32]-Kabner, L., Spange, S., Nagel, K., Grutzner, R., Korb, M., Rueffer, T., Lang, H. (2015). *Polyamide 6/silica hybrid materials by a coupled polymerization reaction*, *Polymer Chemistry*. pp. 1-9
- [33]-Rusu, E. (2009). *Thermal influence on structure of polymers with ϵ -caprolactam units studied by FT-IR spectroscopy Influence of temperature on structures of polymers with ϵ - caprolactam units studied by FT-IR spectroscopy, Polymery 2009, Issue 5*. pp. 23-29

- [34]-Sigma Aldrich. 2020. *IR Spectrum Table & Chart*. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biology/ir-spectrum-table.html>> [Visitado a 7 de Outubro 2020].
- [35]-ASTM International (2003). *Standard Practice for Examination of Water-Formed Deposits by Chemical*, American National Standard Vol.84. pp. 1-6
- [36]-Rubio, F., Rubio, J., Oteo, J. L. (2013). *An International Journal for Rapid A FT-IR Study of the Hydrolysis of Tetraethylorthosilicate*. *Spectroscopy Letters*, Issue 9. pp. 37–41.
- [37]-Seair, 2020. *Arkema Import Data Of Ukraine | Arkema Imports Data And Price*. Disponível em: <<https://www.seair.co.in/arkema-import-data-ukraine>> [Visitado a 4 de Novembro 2020].
- [38]-Pharmaceutical Technology. 2020. *How Ampoules Are Made*. Disponível em: <<https://www.pharmaceutical-technology.com/contractors/packaging/gerresheimer-pharma/pressreleases/pressampoules-made>> [Visitado a 4 de Novembro 2020].
- [39]- Made-in-China. 2020. *PVC/PE/Pet Oral Liquid Filling And Sealing Machine / Plastic Ampoule Forming Filling Sealing Machine*. Disponível em: <<https://unimach02167657880.en.made-in-china.com/product/Hv1QTUmJlory/China-PVC-PE-Pet-Oral-Liquid-Filling-and-Sealing-Machine-Plastic-Ampoule-Forming-Filling-Sealing-Machine.html>> [Visitado a 4 de Novembro 2020].
- [40]-The International Pharmacopeia (2019). *Methods of sterilization The International Pharmacopoeia - Ninth Edition, Chapter 5.8*. pp. 3–5
- [41]-Baraldi, D. (1978). *Cost Analysis of an Economic Commercial Irradiator for Low Doses Application in Food Irradiation*, IAEA-CN-76/25P. pp. 90–92.
- [42]-Bakken, E., Cary, K., Derrick, A., Hildebrand, E., Schroeckenthaler, K., Taalbi, M. (2013). *Cost-Benefit Analysis of Switching from Cesium-Chloride to X-ray Blood Irradiators, Global Threat Reduction Initiative, National Nuclear Security Administration*. pp. 8-10
- [43]-Alibaba. 2020. *30M3 Eto Sterilizer Price Table Top Ethylene Oxide Sterilizer*. Disponível em: <https://www.alibaba.com/product-detail/30m3-eto-sterilizer-price-table-top_60714544065.html?spm=a2700.7724857.normalList.44.4db872ecpO4sD8> [Visitado a 4 de Novembro 2020].

Anexos

Anexo A- Carta de Controlo Estatístico

Tabela A.1-Proporção do número de ampolas com partículas por lote

Lote	Inspecionadas	c/ Particula	Proporção	Lote	Inspecionadas	c/ Particula	Proporção
2500003744	50000	2173	0,0435	2500004220	50000	1801	0,0360
2500003744	50000	1670	0,0334	2500004221	50000	1550	0,0310
2500003744	50000	1880	0,0376	2500004222	50000	428	0,0086
2500003745	50000	3058	0,0612	2500004223	50000	445	0,0089
2500003745	50000	1905	0,0381	2500004286	50000	2719	0,0544
2500003745	50000	1609	0,0322	2500004286	50000	1762	0,0352
2500003746	50000	2194	0,0439	2500004287	50000	161	0,0032
2500003746	50000	2232	0,0446	2500004288	50000	350	0,0070
2500003747	50000	1920	0,0384	2500004289	50000	690	0,0138
2500003747	50000	1800	0,0360	2500004290	50000	311	0,0062
2500004033	50000	493	0,0099	2500004384	50000	2442	0,0488
2500004034	50000	512	0,0102	2500004385	50000	2379	0,0476
2500004048	50000	445	0,0089	2500004385	50000	2655	0,0531
2500004049	50000	318	0,0064	2500004386	50000	2597	0,0519
2500004050	50000	213	0,0043	2500004387	50000	2822	0,0564
2500004051	50000	247	0,0049	2500004561	50000	5437	0,1087
2500004054	50000	3393	0,0679	2500004562	50000	2384	0,0477
2500004056	50000	2307	0,0461	2500004572	50000	1534	0,0307
2500004155	50000	2545	0,0509	2500004623	50000	5511	0,1102
2500004155	50000	6158	0,1232	2500004624	50000	9989	0,1998
2500004157	50000	3146	0,0629	2500004625	50000	11772	0,2354

Tabela A.2-Limites da carta de controlo das ampolas com partículas

Limite	Proporção
LC	0,0476
LSC	0,1462
LIC	-0,0510
LC+ σ	0,0805
LC+2 σ	0,1133
LC- σ	0,0147
LC-2 σ	-0,0181

Anexo B- Cinética de Lixiviação

Tabela B.1-Taxa de Lixiviação dos componentes do vidro em g/m²

Dia	Silício	Sódio
2	0,2	0,7
8	0,45	0,9
150	1	1,25

Tabela B.2-Quantidade de componente libertado para a solução por mês devido à lixiviação

Mês	Quantidade Silício	Massa ampola	Quantidade Sódio
0	0,00	7,10	0,000
1	0,01	7,09	0,000
2	0,01	7,09	0,000
3	0,02	7,08	0,001
4	0,02	7,08	0,001
5	0,03	7,07	0,001
6	0,03	7,07	0,001
7	0,04	7,06	0,001
8	0,04	7,06	0,002
9	0,05	7,05	0,002
10	0,05	7,05	0,002
11	0,06	7,04	0,002
12	0,06	7,04	0,003
13	0,07	7,03	0,003
14	0,07	7,03	0,003
15	0,08	7,02	0,003
16	0,08	7,02	0,003
17	0,09	7,01	0,004
18	0,09	7,00	0,004
19	0,10	7,00	0,004
20	0,10	6,99	0,004
21	0,11	6,99	0,004
22	0,11	6,98	0,005
23	0,12	6,98	0,005

Tabela B.3-Velocidades das reações para o plot de Arrhenius

T(°C)	T(K)	k ₁ (min ⁻¹)	k ₁ (min ⁻¹)	1/T	ln(k ₁)	ln(k ₁)
180	453	0,0023	0,0070	0,0022	-6,10	-4,96
211	484	0,0044	0,0175	0,0021	-5,44	-4,05
250	523	0,0062	0,0999	0,0019	-5,08	-2,30
T(°C)	T(K)	k ₂ (min ⁻¹)	1/T	ln(k ₂)		
85	358	0,0002	0,0028	-8,54		
115	388	0,0003	0,0026	-8,05		
150	423	0,0031	0,0024	-5,78		

Tabela B.4-Concentração dos componentes da solução por dia sob efeito de lixiviação

Tempo (dias)	C _(MPA)	C _(CP6)	C _(PA6)	Tempo (dias)	C _(MPA)	C _(CP6)	C _(PA6)
0	1,906	0	0	16	0,616	1,227	0,063
1	1,776	0,130	0	17	0,574	1,262	0,070
2	1,654	0,251	0,001	18	0,535	1,294	0,077
3	1,541	0,363	0,002	19	0,499	1,323	0,084
4	1,436	0,466	0,004	20	0,465	1,349	0,092
5	1,338	0,561	0,007	21	0,434	1,373	0,099
6	1,247	0,649	0,010	22	0,405	1,395	0,107
7	1,161	0,731	0,014	23	0,377	1,414	0,115
8	1,082	0,806	0,018	24	0,352	1,432	0,122
9	1,009	0,875	0,022	25	0,328	1,447	0,130
10	0,940	0,939	0,027	26	0,306	1,461	0,139
11	0,876	0,998	0,032	27	0,286	1,473	0,147
12	0,816	1,052	0,038	28	0,267	1,484	0,155
13	0,761	1,101	0,044	29	0,249	1,494	0,163
14	0,709	1,147	0,050	30	0,232	1,502	0,172
15	0,661	1,189	0,056				

Anexo C- Teste Knapp

Tabela C.1-Dados da verificação manual para o cálculo da eficiência

Ampola	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Σ	1	0	0	0	46	7	1	3	50	0	0	1	48	2	0	0	48	0	1	19	49	49	0	6	48
FQ	0,2	0,0	0,0	0,0	9,2	1,4	0,2	0,6	10,0	0,0	0,0	0,2	9,6	0,4	0,0	0,0	9,6	0,0	0,2	3,8	9,8	9,8	0,0	1,2	9,6
FQA	0	0	0	0	9	1	0	1	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	4	10	10	0	1	10
Ampola	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Σ	1	5	0	0	50	8	0	0	50	6	50	47	18	9	50	0	7	49	0	3	5	42	1	41	2
FQ	0,2	1,0	0,0	0,0	10,0	1,6	0,0	0,0	10,0	1,2	10,0	9,4	3,6	1,8	10,0	0,0	1,4	9,8	0,0	0,6	1,0	8,4	0,2	8,2	0,4
FQA	0	1	0	0	10	2	0	0	10	1	10	9	4	2	10	0	1	10	0	1	1	8	0	8	0
Ampola	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
Σ	42	1	4	0	8	28	32	2	4	23	0	43	48	0	0	5	48	49	49	2	42	0	0	20	25
FQ	8,4	0,2	0,8	0,0	1,6	5,6	6,4	0,4	0,8	4,6	0,0	8,6	9,6	0,0	0,0	1,0	9,6	9,8	9,8	0,4	8,4	0,0	0,0	4,0	5,0
FQA	8	0	1	0	2	6	6	0	1	5	0	9	10	0	0	1	10	10	10	0	8	0	0	4	5
Ampola	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
Σ	3	49	0	10	1	22	48	49	0	0	50	3	0	49	0	15	12	37	0	2	2	1	1	17	1
FQ	0,6	9,8	0,0	2,0	0,2	4,4	9,6	9,8	0,0	0,0	10,0	0,6	0,0	9,8	0,0	3,0	2,4	7,4	0,0	0,4	0,4	0,2	0,2	3,4	0,2
FQA	1	10	0	2	0	4	10	10	0	0	10	1	0	10	0	3	2	7	0	0	0	0	0	3	0
Ampola	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125
Σ	1	0	7	0	1	7	50	49	50	0	1	0	1	47	15	0	3	0	44	48	47	1	2	0	20
FQ	0,2	0,0	1,4	0,0	0,2	1,4	10,0	9,8	10,0	0,0	0,2	0,0	0,2	9,4	3,0	0,0	0,6	0,0	8,8	9,6	9,4	0,2	0,4	0,0	4,0
FQA	0	0	1	0	0	1	10	10	10	0	0	0	0	9	3	0	1	0	9	10	9	0	0	0	4

Tabela C.2- Dados da verificação manual para o cálculo da eficiência (continuação)

Ampola	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150
Σ	1	0	48	44	3	23	11	0	23	1	2	0	19	48	1	0	1	50	0	42	0	0	8	0	0
FQ	0,2	0,0	9,6	8,8	0,6	4,6	2,2	0,0	4,6	0,2	0,4	0,0	3,8	9,6	0,2	0,0	0,2	10,0	0,0	8,4	0,0	0,0	1,6	0,0	0,0
FQA	0	0	10	9	1	5	2	0	5	0	0	0	4	10	0	0	0	10	0	8	0	0	2	0	0
Ampola	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175
Σ	25	1	35	0	21	29	50	0	0	0	0	49	1	50	1	50	0	50	0	1	0	0	13	7	1
FQ	5,0	0,2	7,0	0,0	4,2	5,8	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,8	0,2	10,0	0,2	10,0	0,0	10,0	0,0	0,2	0,0	0,0	2,6	1,4	0,2
FQA	5	0	7	0	4	6	10	0	0	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	3	1	0
Ampola	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200
Σ	13	0	0	50	1	18	50	4	5	2	50	11	7	1	1	49	0	0	32	2	0	12	23	50	0
FQ	2,6	0,0	0,0	10,0	0,2	3,6	10,0	0,8	1,0	0,4	10,0	2,2	1,4	0,2	0,2	9,8	0,0	0,0	6,4	0,4	0,0	2,4	4,6	10,0	0,0
FQA	3	0	0	10	0	4	10	1	1	0	10	2	1	0	0	10	0	0	6	0	0	2	5	10	0
Ampola	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225
Σ	0	0	0	0	50	42	0	2	0	2	48	49	9	0	1	5	1	50	50	49	1	40	25	0	1
FQ	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	8,4	0,0	0,4	0,0	0,4	9,6	9,8	1,8	0,0	0,2	1,0	0,2	10,0	10,0	9,8	0,2	8,0	5,0	0,0	0,2
FQA	0	0	0	0	10	8	0	0	0	0	10	10	2	0	0	1	0	10	10	10	0	8	5	0	0
Ampola	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250
Σ	1	0	50	41	6	46	1	1	20	1	1	38	8	11	0	0	0	4	0	0	2	8	0	33	2
FQ	0,2	0,0	10,0	8,2	1,2	9,2	0,2	0,2	4,0	0,2	0,2	7,6	1,6	2,2	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0	0,4	1,6	0,0	6,6	0,4
FQA	0	0	10	8	1	9	0	0	4	0	0	8	2	2	0	0	0	1	0	0	0	2	0	7	0

Tabela C.3-Dados da verificação automática para o cálculo da eficiência

Ampola	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Σ	0	1	8	0	10	10	8	10	8	4	7	0	10	1	1	0	10	4	0	3	10	10	1	10	10
FQ	0	1	8	0	10	10	8	10	8	4	7	0	10	1	1	0	10	4	0	3	10	10	1	10	10
FQB	0	1	8	0	10	10	8	10	8	4	7	0	10	1	1	0	10	4	0	3	10	10	1	10	10
Ampola	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Σ	10	10	0	1	10	10	0	1	10	10	10	10	10	9	10	0	10	10	3	9	10	10	1	10	7
FQ	10	10	0	1	10	10	0	1	10	10	10	10	10	9	10	0	10	10	3	9	10	10	1	10	7
FQB	10	10	0	1	10	10	0	1	10	10	10	10	10	9	10	0	10	10	3	9	10	10	1	10	7
Ampola	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
Σ	10	0	9	0	10	10	10	0	10	10	7	10	10	3	1	10	10	10	10	5	10	0	1	10	10
FQ	10	0	9	0	10	10	10	0	10	10	7	10	10	3	1	10	10	10	10	5	10	0	1	10	10
FQB	10	0	9	0	10	10	10	0	10	10	7	10	10	3	1	10	10	10	10	5	10	0	1	10	10
Ampola	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
Σ	0	10	5	10	3	10	10	10	1	1	10	10	1	10	8	10	10	10	2	8	1	0	1	8	0
FQ	0	10	5	10	3	10	10	10	1	1	10	10	1	10	8	10	10	10	2	8	1	0	1	8	0
FQB	0	10	5	10	3	10	10	10	1	1	10	10	1	10	8	10	10	10	2	8	1	0	1	8	0
Ampola	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125
Σ	1	1	9	1	4	10	10	10	10	10	1	4	1	10	9	0	9	3	10	10	10	2	4	0	10
FQ	1	1	9	1	4	10	10	10	10	10	1	4	1	10	9	0	9	3	10	10	10	2	4	0	10
FQB	1	1	9	1	4	10	10	10	10	10	1	4	1	10	9	0	9	3	10	10	10	2	4	0	10

Tabela C.4-Dados da verificação automática para o cálculo da eficiência (final)

Ampola	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150
Σ	0	0	10	10	3	10	10	6	10	0	0	2	10	10	1	1	3	10	2	10	0	9	1	1	9
FQ	0	0	10	10	3	10	10	6	10	0	0	2	10	10	1	1	3	10	2	10	0	9	1	1	9
FQB	0	0	10	10	3	10	10	6	10	0	0	2	10	10	1	1	3	10	2	10	0	9	1	1	9
Ampola	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175
Σ	10	10	7	2	10	10	7	0	1	0	2	10	1	10	0	10	2	10	2	0	10	4	10	10	2
FQ	10	10	7	2	10	10	7	0	1	0	2	10	1	10	0	10	2	10	2	0	10	4	10	10	2
FQB	10	10	7	2	10	10	7	0	1	0	2	10	1	10	0	10	2	10	2	0	10	4	10	10	2
Ampola	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200
Σ	10	1	0	10	3	10	10	10	7	4	10	10	2	1	2	10	10	3	10	1	2	10	10	10	1
FQ	10	1	0	10	3	10	10	10	7	4	10	10	2	1	2	10	10	3	10	1	2	10	10	10	1
FQB	10	1	0	10	3	10	10	10	7	4	10	10	2	1	2	10	10	3	10	1	2	10	10	10	1
Ampola	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225
Σ	1	0	2	0	10	10	1	0	4	7	10	10	10	7	8	2	4	10	10	10	0	9	10	0	0
FQ	1	0	2	0	10	10	1	0	4	7	10	10	10	7	8	2	4	10	10	10	0	9	10	0	0
FQB	1	0	2	0	10	10	1	0	4	7	10	10	10	7	8	2	4	10	10	10	0	9	10	0	0
Ampola	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250
Σ	0	1	10	9	9	10	1	6	7	1	5	10	10	8	0	0	1	10	0	0	10	9	1	9	1
FQ	0	1	10	9	9	10	1	6	7	1	5	10	10	8	0	0	1	10	0	0	10	9	1	9	1
FQB	0	1	10	9	9	10	1	6	7	1	5	10	10	8	0	0	1	10	0	0	10	9	1	9	1

Anexo D- Polimerização

Tabela D.1- Dados do 1º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização

λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)
648	100	802	89	957	80	1111	64
652	85	806	88	960	79	1115	65
656	84	810	88	964	79	1119	67
660	84	814	88	968	78	1122	68
663	84	818	88	972	78	1126	69
667	82	822	88	976	77	1130	70
671	81	825	88	980	76	1134	70
675	82	829	88	984	75	1138	70
679	83	833	88	987	74	1142	70
683	85	837	88	991	73	1146	69
687	85	841	88	995	71	1149	69
690	85	845	88	999	70	1153	68
694	86	849	88	1003	68	1157	68
698	86	852	88	1007	67	1161	70
702	86	856	88	1011	66	1165	71
706	86	860	88	1014	65	1169	73
710	87	864	89	1018	63	1173	75
714	87	868	88	1022	62	1176	76
717	87	872	88	1026	61	1180	76
721	87	876	88	1030	60	1184	76
725	87	879	88	1034	60	1188	76
729	87	883	87	1038	59	1192	75
733	87	887	87	1041	59	1196	74
737	86	891	87	1045	59	1200	74
741	86	895	87	1049	59	1203	73
744	87	899	87	1053	60	1207	73
748	87	903	87	1057	60	1211	72
752	87	906	87	1061	61	1215	72
756	88	910	87	1065	61	1219	71
760	87	914	86	1068	61	1223	71
764	88	918	86	1072	61	1227	70
768	88	922	85	1076	60	1230	69
771	87	926	84	1080	60	1234	68
775	87	930	83	1084	60	1238	67
779	88	933	83	1088	61	1242	67
783	89	937	82	1092	63	1246	67
787	89	941	82	1095	63	1250	67
791	89	945	81	1099	63	1254	67
795	89	949	81	1103	63	1257	66
798	89	953	81	1107	63	1261	66

Tabela D.2-Dados do 1º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação)

λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)
1265	65	1419	58	1574	41	1728	83
1269	65	1423	59	1578	45	1732	83
1273	65	1427	60	1581	48	1736	83
1277	66	1431	61	1585	50	1740	83
1281	66	1435	61	1589	52	1743	83
1284	67	1439	61	1593	54	1747	84
1288	67	1443	61	1597	55	1751	84
1292	67	1446	61	1601	56	1755	85
1296	67	1450	60	1605	57	1759	86
1300	67	1454	59	1608	57	1763	87
1304	67	1458	60	1612	57	1767	87
1308	66	1462	61	1616	56	1770	88
1311	66	1466	60	1620	55	1774	88
1315	67	1470	60	1624	54	1778	88
1319	67	1473	63	1628	53	1782	88
1323	67	1477	64	1632	52	1786	88
1327	66	1481	65	1635	53	1790	88
1331	66	1485	66	1639	53	1794	89
1335	66	1489	66	1643	53	1797	89
1338	66	1493	65	1647	53	1801	88
1342	66	1497	64	1651	54	1805	88
1346	66	1500	62	1655	55	1809	88
1350	65	1504	61	1659	56	1813	88
1354	65	1508	58	1662	58	1817	88
1358	65	1512	56	1666	60	1821	88
1362	65	1516	55	1670	63	1824	89
1365	64	1520	53	1674	66	1828	89
1369	63	1524	49	1678	68	1832	89
1373	62	1527	46	1682	69	1836	88
1377	61	1531	43	1686	72	1840	88
1381	59	1535	41	1689	74	1844	89
1385	56	1539	39	1693	75	1848	89
1389	52	1543	37	1697	77	1851	88
1392	50	1547	36	1701	80	1855	88
1396	51	1551	36	1705	80	1859	88
1400	52	1554	37	1709	80	1863	88
1404	52	1558	36	1713	81	1867	89
1408	53	1562	36	1716	82	1871	89
1412	54	1566	36	1720	82	1875	88
1416	56	1570	39	1724	82	1878	88

Tabela D.3-Dados do 1º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação)

λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)
1882	88	2036	84	2191	75	2441	64
1886	88	2040	83	2195	75	2445	64
1890	88	2044	83	2198	75	2449	64
1894	88	2048	83	2202	75	2453	64
1898	88	2052	83	2206	75	2457	63
1902	88	2056	83	2210	74	2461	63
1905	88	2060	83	2214	74	2465	63
1909	88	2063	82	2218	73	2468	62
1913	88	2067	82	2222	73	2472	62
1917	88	2071	82	2225	74	2476	62
1921	88	2075	82	2229	74	2480	62
1925	87	2079	81	2233	74	2484	62
1928	87	2083	81	2237	74	2488	61
1932	87	2087	81	2241	74	2492	61
1936	87	2090	81	2245	74	2495	61
1940	87	2094	81	2249	73	2499	61
1944	87	2098	80	2252	73	2503	61
1948	87	2102	80	2256	73	2507	61
1952	86	2106	80	2260	73	2511	61
1955	86	2110	80	2264	73	2515	60
1959	86	2114	80	2268	73	2519	60
1963	86	2117	80	2272	73	2522	60
1967	86	2121	79	2276	73	2526	60
1971	86	2125	79	2279	73	2530	60
1975	86	2129	79	2283	73	2534	60
1979	86	2133	79	2287	72	2538	59
1982	86	2137	79	2291	71	2542	59
1986	85	2141	79	2295	71	2546	59
1990	85	2144	79	2395	67	2549	58
1994	85	2148	78	2399	67	2553	58
1998	85	2152	78	2403	67	2557	58
2002	85	2156	78	2407	67	2561	58
2006	85	2160	78	2411	67	2565	58
2009	85	2164	78	2414	66	2569	58
2013	85	2168	77	2418	66	2573	58
2017	84	2171	77	2422	66	2576	58
2021	84	2175	77	2426	65	2580	58
2025	84	2179	77	2430	65	2584	58
2029	84	2183	76	2434	65	2588	58
2033	84	2187	76	2438	65	2592	58

Tabela D.4-Dados do 1º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação)

λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)
2596	58	2750	53	2904	41	3059	43
2600	58	2754	53	2908	40	3062	43
2603	58	2758	52	2912	39	3066	43
2607	58	2762	52	2916	38	3070	43
2611	58	2765	52	2920	36	3074	43
2615	58	2769	52	2924	35	3078	43
2619	58	2773	52	2927	35	3082	43
2623	58	2777	52	2931	35	3086	43
2627	57	2781	52	2935	36	3089	42
2630	57	2785	52	2939	37	3093	42
2634	57	2789	51	2943	38	3097	42
2638	56	2792	51	2947	39	3101	42
2642	56	2796	51	2951	39	3105	42
2646	56	2800	51	2954	40	3109	42
2650	56	2804	51	2958	40	3113	42
2654	56	2808	51	2962	41	3116	42
2657	56	2812	50	2966	42	3120	42
2661	55	2816	50	2970	43	3124	42
2665	55	2819	50	2974	44	3128	42
2669	55	2823	50	2978	45	3132	42
2673	55	2827	50	2981	45	3136	42
2677	55	2831	49	2985	45	3140	41
2681	55	2835	49	2989	46	3143	41
2684	55	2839	48	2993	46	3147	41
2688	55	2843	47	2997	46	3151	41
2692	55	2846	45	3001	46	3155	40
2696	55	2850	44	3005	46	3159	41
2700	55	2854	43	3008	45	3163	41
2704	55	2858	42	3012	45	3167	40
2708	54	2862	42	3016	45	3170	40
2711	54	2866	43	3020	45	3174	40
2715	54	2870	43	3024	45	3178	39
2719	54	2873	43	3028	45	3182	39
2723	54	2877	44	3032	45	3186	39
2727	54	2881	44	3035	44	3190	39
2731	54	2885	44	3039	44	3194	39
2735	54	2889	43	3043	44	3197	39
2738	53	2893	43	3047	43	3201	39
2742	53	2897	42	3051	43	3205	38
2746	53	2900	42	3055	44	3209	38

Tabela D.5-Dados do 1º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação)

λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)
3213	38	3367	37	3521	50	3676	64
3217	38	3371	37	3525	51	3680	64
3221	38	3375	37	3529	51	3683	65
3224	38	3379	38	3533	51	3687	67
3228	38	3383	38	3537	52	3691	66
3232	38	3386	38	3541	52	3695	65
3236	38	3390	38	3545	53	3699	64
3240	38	3394	38	3548	53	3703	65
3244	37	3398	38	3552	53	3707	65
3248	37	3402	39	3556	54	3710	66
3251	37	3406	39	3560	55	3714	64
3255	37	3410	40	3564	56	3718	64
3259	36	3413	39	3568	57	3722	65
3263	36	3417	39	3572	57	3726	65
3267	37	3421	40	3575	57	3730	64
3271	36	3425	40	3579	57	3734	64
3275	36	3429	40	3583	57	3737	64
3278	37	3433	41	3587	58	3741	66
3282	37	3437	41	3591	59	3745	69
3286	36	3440	41	3595	59	3749	72
3290	36	3444	42	3599	60	3753	67
3294	36	3448	42	3602	60	3757	64
3298	36	3452	41	3606	60	3761	64
3302	36	3456	42	3610	61	3764	64
3305	36	3460	42	3614	62	3768	64
3309	36	3464	43	3618	62	3772	63
3313	37	3467	43	3622	61	3776	62
3317	36	3471	44	3626	63	3780	62
3321	36	3475	45	3629	62	3784	62
3325	37	3479	45	3633	62	3788	62
3329	37	3483	45	3637	63	3791	62
3332	37	3487	46	3641	64	3795	62
3336	37	3491	46	3645	65	3799	62
3340	37	3494	46	3649	67	3803	62
3344	37	3498	47	3653	65	3807	62
3348	37	3502	47	3656	64	3811	62
3352	37	3506	47	3660	64	3815	62
3356	37	3510	48	3664	63	3818	61
3359	37	3514	48	3668	64	3822	62
3363	37	3518	49	3672	64	3826	63

Tabela D.6-Dados do 1º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (final)

λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)
3830	63	3919	60
3834	62	3923	60
3838	64	3926	60
3842	64	3930	60
3845	62	3934	60
3849	61	3938	59
3853	61	3942	59
3857	62	3946	59
3861	63	3950	60
3865	63	3953	60
3869	62	3957	61
3872	62	3961	61
3876	61	3965	60
3880	61	3969	60
3884	62	3973	61
3888	62	3977	61
3892	61	3980	60
3896	61	3984	60
3899	61	3988	59
3903	62	3992	60
3907	61	3996	59
3911	60	4000	59
3915	60		

Tabela D.7-Dados do 2º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização

λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)
648	100	802	89	957	81	1111	43
652	78	806	89	960	79	1115	44
656	77	810	89	964	78	1119	48
660	77	814	90	968	77	1122	52
663	77	818	90	972	76	1126	57
667	75	822	90	976	74	1130	61
671	75	825	90	980	71	1134	65
675	76	829	91	984	68	1138	67
679	77	833	91	987	65	1142	66
683	79	837	91	991	63	1146	64
687	79	841	91	995	60	1149	61
690	80	845	91	999	58	1153	57
694	80	849	91	1003	56	1157	54
698	81	852	91	1007	54	1161	52
702	81	856	91	1011	52	1165	55
706	81	860	91	1014	49	1169	62
710	81	864	90	1018	48	1173	69
714	82	868	90	1022	46	1176	75
717	82	872	90	1026	43	1180	78
721	83	876	89	1030	39	1184	80
725	84	879	89	1034	36	1188	81
729	85	883	89	1038	36	1192	80
733	86	887	88	1041	39	1196	79
737	86	891	87	1045	41	1200	78
741	86	895	87	1049	38	1203	78
744	87	899	87	1053	34	1207	78
748	88	903	87	1057	30	1211	79
752	88	906	87	1061	28	1215	80
756	89	910	87	1065	30	1219	79
760	89	914	87	1068	34	1223	78
764	89	918	87	1072	38	1227	77
768	89	922	86	1076	41	1230	76
771	89	926	86	1080	45	1234	75
775	90	930	85	1084	49	1238	75
779	90	933	85	1088	51	1242	74
783	90	937	84	1092	52	1246	74
787	90	941	84	1095	52	1250	74
791	89	945	83	1099	50	1254	73
795	89	949	82	1103	48	1257	73
798	89	953	82	1107	45	1261	72

Tabela D.8-Dados do 2º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação)

λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)
1265	72	1419	63	1574	60	1728	85
1269	72	1423	63	1578	62	1732	86
1273	71	1427	63	1581	63	1736	87
1277	71	1431	64	1585	64	1740	86
1281	70	1435	66	1589	66	1743	86
1284	71	1439	67	1593	67	1747	87
1288	72	1443	67	1597	68	1751	87
1292	72	1446	67	1601	69	1755	87
1296	72	1450	67	1605	70	1759	87
1300	71	1454	68	1608	70	1763	88
1304	69	1458	69	1612	70	1767	88
1308	68	1462	69	1616	71	1770	90
1311	66	1466	69	1620	70	1774	90
1315	65	1470	70	1624	70	1778	89
1319	66	1473	73	1628	69	1782	89
1323	67	1477	74	1632	68	1786	89
1327	67	1481	74	1635	69	1790	89
1331	67	1485	75	1639	68	1794	90
1335	66	1489	76	1643	68	1797	90
1338	67	1493	75	1647	70	1801	89
1342	67	1497	75	1651	71	1805	89
1346	68	1500	74	1655	71	1809	89
1350	67	1504	74	1659	70	1813	89
1354	67	1508	73	1662	72	1817	89
1358	66	1512	71	1666	73	1821	89
1362	66	1516	70	1670	75	1824	90
1365	65	1520	70	1674	77	1828	91
1369	64	1524	68	1678	78	1832	90
1373	64	1527	65	1682	79	1836	90
1377	65	1531	63	1686	81	1840	90
1381	65	1535	62	1689	81	1844	91
1385	66	1539	62	1693	82	1848	91
1389	66	1543	59	1697	85	1851	90
1392	65	1547	56	1701	87	1855	90
1396	65	1551	56	1705	85	1859	90
1400	63	1554	56	1709	84	1863	90
1404	62	1558	57	1713	85	1867	91
1408	62	1562	56	1716	87	1871	91
1412	62	1566	57	1720	85	1875	90
1416	63	1570	58	1724	84	1878	90

Tabela D.9-Dados do 2º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação)

λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)
1882	90	2036	91	2191	90	2445	82
1886	90	2040	91	2195	90	2449	82
1890	91	2044	91	2198	90	2453	82
1894	90	2048	91	2202	90	2457	82
1898	90	2052	91	2206	90	2461	82
1902	90	2056	91	2210	90	2465	82
1905	91	2060	91	2214	90	2468	81
1909	91	2063	91	2218	90	2472	81
1913	91	2067	90	2222	90	2476	81
1917	91	2071	90	2225	90	2480	81
1921	91	2075	90	2229	90	2484	81
1925	91	2079	90	2233	89	2488	80
1928	91	2083	90	2237	89	2492	80
1932	91	2087	90	2241	89	2495	80
1936	91	2090	90	2245	89	2499	80
1940	91	2094	90	2249	88	2503	79
1944	91	2098	90	2252	88	2507	79
1948	91	2102	90	2256	88	2511	79
1952	91	2106	90	2260	88	2515	79
1955	91	2110	90	2264	87	2519	78
1959	91	2114	90	2268	87	2522	78
1963	91	2117	90	2272	87	2526	78
1967	91	2121	90	2276	87	2530	78
1971	91	2125	90	2279	87	2534	78
1975	91	2129	90	2283	87	2538	78
1979	91	2133	90	2287	86	2542	77
1982	91	2137	90	2291	85	2546	77
1986	91	2141	90	2295	83	2549	77
1990	92	2144	90	2299	82	2553	77
1994	91	2148	90	2403	85	2557	77
1998	91	2152	90	2407	85	2561	77
2002	91	2156	91	2411	84	2565	77
2006	91	2160	91	2414	84	2569	77
2009	91	2164	90	2418	84	2573	77
2013	91	2168	90	2422	83	2576	76
2017	91	2171	90	2426	83	2580	76
2021	91	2175	90	2430	83	2584	76
2025	91	2179	90	2434	83	2588	76
2029	91	2183	90	2438	83	2592	76
2033	91	2187	90	2441	82	2596	76

Tabela D.10-Dados do 2º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação)

λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)
2600	76	2754	68	2908	52	3062	57
2603	75	2758	68	2912	52	3066	57
2607	75	2762	68	2916	51	3070	57
2611	75	2765	67	2920	50	3074	56
2615	75	2769	67	2924	50	3078	56
2619	75	2773	67	2927	50	3082	56
2623	75	2777	67	2931	50	3086	56
2627	74	2781	67	2935	51	3089	55
2630	74	2785	67	2939	52	3093	55
2634	74	2789	67	2943	53	3097	55
2638	73	2792	66	2947	53	3101	55
2642	73	2796	66	2951	54	3105	55
2646	73	2800	66	2954	54	3109	54
2650	73	2804	65	2958	55	3113	54
2654	73	2808	65	2962	55	3116	54
2657	73	2812	65	2966	56	3120	54
2661	72	2816	64	2970	57	3124	54
2665	72	2819	64	2974	58	3128	53
2669	72	2823	64	2978	59	3132	52
2673	72	2827	63	2981	60	3136	52
2677	72	2831	62	2985	60	3140	52
2681	72	2835	62	2989	60	3143	52
2684	71	2839	61	2993	60	3147	51
2688	71	2843	60	2997	60	3151	50
2692	71	2846	58	3001	60	3155	50
2696	71	2850	57	3005	60	3159	50
2700	71	2854	56	3008	60	3163	50
2704	71	2858	55	3012	60	3167	50
2708	70	2862	55	3016	60	3170	49
2711	70	2866	55	3020	59	3174	49
2715	70	2870	55	3024	59	3178	48
2719	70	2873	55	3028	59	3182	48
2723	69	2877	55	3032	59	3186	48
2727	69	2881	55	3035	59	3190	47
2731	69	2885	55	3039	58	3194	47
2735	69	2889	55	3043	58	3197	47
2738	69	2893	54	3047	59	3201	46
2742	69	2897	53	3051	58	3205	46
2746	68	2900	52	3055	58	3209	45
2750	68	2904	52	3059	57	3213	45

Tabela D.11-Dados do 2º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (continuação)

λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)
3217	44	3371	28	3525	62	3680	85
3221	43	3375	28	3529	63	3683	84
3224	43	3379	29	3533	62	3687	86
3228	42	3383	29	3537	63	3691	86
3232	42	3386	30	3541	63	3695	83
3236	41	3390	30	3545	65	3699	83
3240	41	3394	31	3548	66	3703	84
3244	40	3398	31	3552	66	3707	84
3248	39	3402	31	3556	67	3710	85
3251	38	3406	31	3560	68	3714	85
3255	37	3410	32	3564	70	3718	85
3259	35	3413	33	3568	71	3722	85
3263	34	3417	34	3572	69	3726	84
3267	33	3421	35	3575	70	3730	84
3271	32	3425	36	3579	71	3734	85
3275	31	3429	37	3583	72	3737	88
3278	31	3433	37	3587	73	3741	88
3282	31	3437	38	3591	73	3745	90
3286	30	3440	40	3595	74	3749	94
3290	30	3444	40	3599	75	3753	90
3294	29	3448	41	3602	74	3757	87
3298	29	3452	41	3606	75	3761	86
3302	29	3456	43	3610	77	3764	85
3305	29	3460	44	3614	78	3768	85
3309	29	3464	45	3618	78	3772	84
3313	29	3467	45	3622	78	3776	83
3317	28	3471	46	3626	80	3780	84
3321	27	3475	48	3629	82	3784	84
3325	26	3479	50	3633	79	3788	84
3329	25	3483	50	3637	79	3791	84
3332	24	3487	51	3641	80	3795	85
3336	23	3491	52	3645	81	3799	88
3340	22	3494	53	3649	83	3803	86
3344	22	3498	54	3653	83	3807	84
3348	23	3502	56	3656	82	3811	84
3352	24	3506	57	3660	81	3815	85
3356	25	3510	57	3664	81	3818	86
3359	26	3514	57	3668	83	3822	86
3363	26	3518	58	3672	85	3826	86
3367	27	3521	60	3676	86	3830	85

Tabela D.12-Dados do 2º teste da μ -FTIR à partícula criada na experiência da Polimerização (final)

λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)
3834	86	3919	83
3838	88	3923	83
3842	86	3926	82
3845	84	3930	81
3849	84	3934	81
3853	86	3938	80
3857	84	3942	81
3861	85	3946	81
3865	86	3950	82
3869	86	3953	81
3872	85	3957	81
3876	84	3961	81
3880	85	3965	81
3884	85	3969	81
3888	82	3973	82
3892	82	3977	81
3896	83	3980	80
3899	85	3984	80
3903	86	3988	81
3907	83	3992	81
3911	81	3996	80
3915	82	4000	79

Anexo E- Presença de Silicatos

Tabela E.1-Dados do teste μ -FTIR a uma partícula preta usada na experiência da Presença de Silicatos

λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)
652	24	806	46	960	36	1115	20
656	24	810	47	964	35	1119	21
660	23	814	47	968	35	1122	22
663	22	818	47	972	34	1126	23
667	20	822	47	976	33	1130	25
671	18	825	47	980	32	1134	26
675	20	829	47	984	31	1138	28
679	23	833	47	987	30	1142	29
683	25	837	46	991	28	1146	30
687	27	841	46	995	27	1149	32
690	27	845	46	999	26	1153	33
694	28	849	47	1003	24	1157	35
698	29	852	47	1007	23	1161	36
702	29	856	47	1011	21	1165	39
706	30	860	48	1014	20	1169	41
710	30	864	48	1018	19	1173	43
714	31	868	47	1022	18	1176	45
717	31	872	47	1026	17	1180	46
721	32	876	47	1030	17	1184	48
725	33	879	47	1034	16	1188	50
729	33	883	47	1038	15	1192	52
733	32	887	48	1041	14	1196	53
737	32	891	48	1045	14	1200	53
741	33	895	48	1049	14	1203	53
744	35	899	48	1053	14	1207	51
748	36	903	47	1057	15	1211	50
752	37	906	47	1061	15	1215	50
756	37	910	46	1065	15	1219	53
760	37	914	46	1068	15	1223	54
764	38	918	45	1072	15	1227	54
768	38	922	44	1076	15	1230	54
771	37	926	42	1080	16	1234	54
775	37	930	39	1084	16	1238	53
779	40	933	39	1088	16	1242	53
783	42	937	40	1092	16	1246	55
787	44	941	39	1095	17	1250	56
791	44	945	38	1099	16	1254	57
795	45	949	39	1103	14	1257	56
798	45	953	39	1107	15	1261	56
802	46	957	38	1111	18	1265	53

Tabela E.0.3-Dados do teste μ -FTIR a uma partícula preta usada na experiência da Presença de Silicatos (continuação)

λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)
1269	50	1423	26	1578	10	1732	77
1273	52	1427	27	1581	11	1736	79
1277	56	1431	27	1585	13	1740	81
1281	58	1435	26	1589	15	1743	82
1284	58	1439	27	1593	16	1747	85
1288	56	1443	28	1597	17	1751	88
1292	55	1446	28	1601	18	1755	90
1296	56	1450	25	1605	18	1759	91
1300	57	1454	23	1608	18	1763	93
1304	56	1458	27	1612	18	1767	94
1308	55	1462	30	1616	17	1770	95
1311	54	1466	29	1620	15	1774	96
1315	53	1470	29	1624	14	1778	97
1319	52	1473	29	1628	13	1782	97
1323	50	1477	31	1632	13	1786	98
1327	46	1481	34	1635	13	1790	98
1331	43	1485	37	1639	14	1794	98
1335	44	1489	36	1643	14	1797	99
1338	46	1493	34	1647	13	1801	99
1342	48	1497	32	1651	14	1805	99
1346	48	1500	29	1655	15	1809	99
1350	47	1504	27	1659	17	1813	99
1354	46	1508	24	1662	19	1817	99
1358	45	1512	21	1666	22	1821	99
1362	43	1516	19	1670	25	1824	99
1365	40	1520	16	1674	28	1828	99
1369	37	1524	13	1678	31	1832	99
1373	34	1527	10	1682	32	1836	99
1377	29	1531	8	1686	38	1840	99
1381	24	1535	7	1689	42	1844	99
1385	18	1539	5	1693	46	1848	98
1389	12	1543	5	1697	50	1851	98
1392	11	1547	6	1701	58	1855	98
1396	13	1551	6	1705	62	1859	97
1400	16	1554	6	1709	65	1863	97
1404	17	1558	5	1713	67	1867	97
1408	19	1562	4	1716	70	1871	96
1412	22	1566	4	1720	73	1875	96
1416	23	1570	5	1724	74	1878	96
1419	25	1574	7	1728	75	1882	95

Tabela E.3-Dados do teste μ -FTIR a uma partícula preta usada na experiência da Presença de Silicatos (continuação)

λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)
1886	95	2040	87	2195	75	2438	61
1890	95	2044	87	2198	74	2441	60
1894	94	2048	87	2202	72	2445	60
1898	94	2052	87	2206	71	2449	59
1902	94	2056	87	2210	70	2453	58
1905	93	2060	87	2214	69	2457	57
1909	93	2063	87	2218	69	2461	56
1913	92	2067	87	2222	70	2465	55
1917	92	2071	87	2225	70	2468	54
1921	91	2075	87	2229	71	2472	53
1925	91	2079	87	2233	72	2476	53
1928	91	2083	86	2237	73	2480	52
1932	91	2087	86	2241	74	2484	52
1936	91	2090	86	2245	75	2488	51
1940	90	2094	86	2249	75	2492	51
1944	90	2098	86	2252	76	2495	50
1948	90	2102	86	2256	76	2499	50
1952	90	2106	86	2260	77	2503	50
1955	90	2110	86	2264	78	2507	50
1959	89	2114	86	2268	78	2511	50
1963	89	2117	86	2272	78	2515	50
1967	89	2121	86	2276	78	2519	51
1971	89	2125	85	2279	78	2522	52
1975	89	2129	85	2283	79	2526	51
1979	89	2133	85	2287	79	2530	51
1982	88	2137	85	2291	78	2534	50
1986	88	2141	84	2295	77	2538	49
1990	88	2144	84	2299	77	2542	48
1994	88	2148	84	2391	69	2546	47
1998	87	2152	84	2395	68	2549	46
2002	87	2156	84	2399	67	2553	45
2006	87	2160	83	2403	67	2557	45
2009	87	2164	83	2407	66	2561	44
2013	87	2168	82	2411	66	2565	43
2017	87	2171	82	2414	65	2569	44
2021	87	2175	81	2418	64	2573	44
2025	87	2179	80	2422	63	2576	44
2029	87	2183	79	2426	63	2580	45
2033	87	2187	78	2430	63	2584	46
2036	87	2191	76	2434	62	2588	47

Tabela E.4 -Dados do teste μ -FTIR a uma partícula preta usada na experiência da Presença de Silicatos (continuação)

λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)
2592	48	2746	40	2900	25	3055	23
2596	49	2750	39	2904	24	3059	23
2600	50	2754	39	2908	23	3062	23
2603	51	2758	38	2912	21	3066	23
2607	51	2762	38	2916	20	3070	23
2611	52	2765	37	2920	19	3074	22
2615	52	2769	37	2924	18	3078	22
2619	51	2773	37	2927	16	3082	22
2623	50	2777	37	2931	16	3086	22
2627	49	2781	37	2935	17	3089	22
2630	48	2785	37	2939	18	3093	22
2634	48	2789	37	2943	19	3097	22
2638	47	2792	37	2947	20	3101	22
2642	46	2796	37	2951	20	3105	22
2646	45	2800	37	2954	20	3109	22
2650	45	2804	37	2958	20	3113	22
2654	44	2808	37	2962	20	3116	22
2657	44	2812	36	2966	21	3120	22
2661	44	2816	36	2970	23	3124	22
2665	44	2819	36	2974	24	3128	21
2669	44	2823	36	2978	25	3132	21
2673	45	2827	36	2981	26	3136	21
2677	45	2831	35	2985	26	3140	21
2681	45	2835	35	2989	26	3143	21
2684	45	2839	34	2993	26	3147	20
2688	45	2843	33	2997	26	3151	20
2692	44	2846	30	3001	26	3155	20
2696	44	2850	28	3005	26	3159	20
2700	44	2854	26	3008	26	3163	20
2704	43	2858	26	3012	26	3167	19
2708	43	2862	26	3016	26	3170	19
2711	43	2866	26	3020	25	3174	19
2715	43	2870	26	3024	25	3178	18
2719	43	2873	27	3028	25	3182	18
2723	43	2877	27	3032	24	3186	18
2727	42	2881	28	3035	24	3190	18
2731	42	2885	28	3039	24	3194	17
2735	41	2889	27	3043	24	3197	17
2738	41	2893	26	3047	24	3201	17
2742	40	2897	25	3051	23	3205	16

Tabela E.5-Dados do teste μ -FTIR a uma partícula preta usada na experiência da Presença de Silicatos (continuação)

λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitância (%)
3209	17	3363	13	3518	22	3672	90
3213	17	3367	13	3521	22	3676	91
3217	16	3371	13	3525	23	3680	92
3221	16	3375	12	3529	23	3683	95
3224	16	3379	12	3533	24	3687	96
3228	15	3383	12	3537	25	3691	97
3232	15	3386	13	3541	26	3695	99
3236	15	3390	13	3545	27	3699	101
3240	15	3394	13	3548	28	3703	102
3244	15	3398	13	3552	29	3707	103
3248	15	3402	13	3556	30	3710	105
3251	14	3406	13	3560	31	3714	105
3255	15	3410	13	3564	32	3718	104
3259	15	3413	12	3568	33	3722	104
3263	14	3417	13	3572	34	3726	105
3267	14	3421	14	3575	35	3730	106
3271	14	3425	14	3579	36	3734	105
3275	14	3429	14	3583	38	3737	104
3278	14	3433	14	3587	39	3741	105
3282	14	3437	14	3591	42	3745	106
3286	13	3440	14	3595	43	3749	107
3290	13	3444	15	3599	44	3753	107
3294	13	3448	15	3602	46	3757	108
3298	13	3452	15	3606	48	3761	108
3302	13	3456	15	3610	50	3764	108
3305	13	3460	15	3614	52	3768	108
3309	13	3464	16	3618	54	3772	108
3313	13	3467	16	3622	56	3776	108
3317	13	3471	17	3626	58	3780	108
3321	13	3475	17	3629	60	3784	108
3325	13	3479	17	3633	63	3788	107
3329	13	3483	17	3637	66	3791	107
3332	13	3487	18	3641	68	3795	107
3336	13	3491	19	3645	70	3799	108
3340	13	3494	19	3649	73	3803	108
3344	12	3498	19	3653	78	3807	108
3348	12	3502	19	3656	81	3811	108
3352	13	3506	19	3660	83	3815	108
3356	13	3510	20	3664	84	3818	108
3359	13	3514	21	3668	87	3822	109

Tabela E.6-Dados do teste μ -FTIR a uma partícula preta usada na experiência da Presença de Silicatos (final)

λ (cm^{-1})	Transmitância (%)	λ (cm^{-1})	Transmitância (%)
3826	109	3915	104
3830	109	3919	104
3834	108	3923	105
3838	108	3926	106
3842	107	3930	105
3845	107	3934	105
3849	108	3938	106
3853	108	3942	105
3857	107	3946	105
3861	107	3950	105
3865	108	3953	105
3869	108	3957	106
3872	107	3961	104
3876	106	3965	104
3880	106	3969	104
3884	106	3973	104
3888	106	3977	105
3892	106	3980	105
3896	105	3984	105
3899	106	3988	104
3903	106	3992	104
3907	105	3996	104
3911	104	4000	104

Anexo F- Avaliação dos Riscos

Tabela F1-NPR e Probabilidade de cada Risco analisado

Identificação	NPR	Probabilidade	Probabilidade Cumulativa
1.1	7	0,3	0,3
1.1.1	49	2,4	2,7
1.1.2	28	1,4	4,1
1.2	400	19,4	23,4
1.3	28	1,4	24,8
1.3.1	28	1,4	26,2
1.3.2	28	1,4	27,5
1.4	28	1,4	28,9
1.4.1	49	2,4	31,3
1.4.2	28	1,4	32,6
2.1	28	1,4	34,0
2.2	280	13,6	47,5
2.3	280	13,6	61,1
2.3.1	40	1,9	63,0
2.3.2	196	9,5	72,5
2.4	64	3,1	75,6
2.4.1	112	5,4	81,1
2.4.2	16	0,8	81,8
3.1	16	0,8	82,6
3.1.1	1	0,0	82,7
4.1	64	3,1	85,8
4.1.1	16	0,8	86,5
4.1.2	112	5,4	92,0
4.1.3	112	5,4	97,4
4.1.4	16	0,8	98,2
4.2	1	0,0	98,2
5.1	4	0,2	98,4
5.1.1	4	0,2	98,6
5.1.2	1	0,0	98,6
5.2	28	1,4	100